THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE 3EME CYCLE
OPTION : CHIMIE ORGANIQUE

par

GUY JAURAND

GLYCOSYLOXY SELENIATION DU D-GLUCAL : SYNTHESE DE 2'-DESOXY-α-GLYCOSIDES ET D'ORTHOESTERS COMPLEXES

Soutenue le 12 juillet 1982 devant la commission d'examen :

MM. S. DAVID _____ Président

A. GAUDEMER _____ Examinateurs

P. SINAÏ _____

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543523_0012

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE 3EME CYCLE
OPTION: CHIMIE ORGANIQUE

par

GUY JAURAND

GLYCOSYLOXY SELENIATION DU D-GLUCAL : SYNTHESE DE 2'-DESOXY-α-GLYCOSIDES ET D'ORTHOESTERS COMPLEXES

Soutenue le 12 juillet 1982 devant la commission d'examen :

MM. S. DAVID _____ Président

A. GAUDEMER _____ Examinateurs

P. SINAŸ _____

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Biochimie Structurale de l'Université d'Orléans sous la direction de Monsieur le Professeur Pierre SINAÜ. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour le soutien dont j'ai pu bénéficier .

Je remercie , Monsieur le Professeur S. DAVID qui a bien voulu présider le Jury de cette Thèse, ainsi que Monsieur le Professeur A. GAUDEMER qui a aimablement accepté de juger ce travail .

Je remercie Madame le Professeur GILLIER pour le diagramme de rayons X et Monsieur LUCKACS pour les spectres r.m.n. du proton à 400 MHz.

Je remercie également Jean-Marie BEAU qui m'a fait part de son expérience de chercheur et avec qui j'ai eu plaisir à travailler .

Enfin, je remercie tous ceux qui m'ont aidé de quelque manière que ce soit, et Madame CHAUVETTE , pour la partie dactylographique .

-=-=-=-=-

PRINCIPALES ABREVIATIONS UTILISEES

-=-=-=-

Ac = acétyl

Bn = benzyl

Bz = benzoyl

Ph = phényl

Et, Me = éthyl, méthyl

π = pyridine

T.H.F. = tétrahydrofuranne

Tr = triphénylméthyl

T-Bu OK = tert-butylate de potassium

c.c.m. = Chromatographie sur couche mince de gel de silice .

p.p.m. = partie par million .

r.m.n. = résonance magnétique nucléaire .

R-X = rayon - X .

La nomenclature adoptée est conforme à celle utilisée dans Carbohydrate Research .

S O M M A I R E

INTRODUCTION ---------- 1

CHAPITRE I : Synthèse de glycosides séléniés ----------

A.- Réaction de PhSeCl sur le glucal acétylé ----- 5

B.- Réaction de PhSeCl sur le glucal benzylé ----- 7

CHAPITRE II :Synthèse des α-2'-désoxy-disaccharides .

A.- Généralités ---------- 13

B.- Réduction des α-glycosides séléniés ---------- 14

C.- Débenzylation des 2'-désoxy-disaccharides ------15

CHAPITRE III : Oxydation-élimination des glycosides séléniés .

A.- Généralités ---------- 18

B.- Oxydation-élimination des β-glycosides séléniés ---------- 21

C.- Oxydation-élimination des α-glycosides séléniés-23

1.- Généralités ---------- 23

2.- Spécificité de la réaction d'hydrolyse des orthoesters ---------- 25

3.- Synthèse d'orthoesters simples : spécificité de la réaction ---------- 28

4.- Les réactions parasites des éliminations de sélénoxides ---------- 31

5.- Accès au motif orthoester interdisaccharidique constitutif des orthosomycines ---------- 35

6.- Synthèse de s précurseurs ---------- 39

7.- Synthèse d'orthoesters à partir de 39 ----- 41

8.- Synthèse d'orthoesters à partir de 41 ---- 44

9.- Discussion sur la formation des orthoesters 49 et 55 ---------- 47

10.- Configuration absolue des orthoesters 49 et 55 ---------- 51

11.- Synthèse d'orthoesters spirocycliques par d'autres méthodes ---------- 53

CONCLUSION ---------- 57

PARTIE EXPERIMENTALE ---------- 63

BIBLIOGRAPHIE ---------- 92

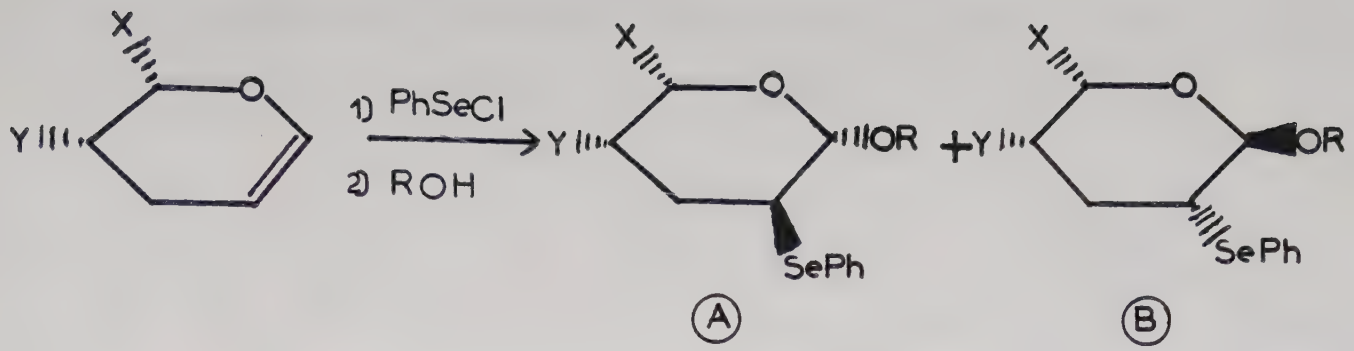
INTRODUCTION

Nous développons au Laboratoire de Biochimie Structurale, une chimie organique basée sur la synthèse de produits naturels. La nature nous offre de nombreux problèmes de synthèse que nous nous efforçons de résoudre à partir des hydrates de carbone . Les oligosaccharides sont des substrats chiraux que la nature produit abondamment. Quand on utilise les sucres lors d'une synthèse multiétapes, le problème reste la "fonctionnalisation" de ces substrats, pour les faire évoluer vers des produits plus complexes. Il n'existe jusqu'à maintenant que peu d'exemples de "fonctionnalisation" d'oligosaccharides par le sélénium.

Il est courant de constater, au travers de publications, que cet élément est souvent employé en chimie organique. C'est surtout le groupement phénylséléniure qui est utilisé .

Des revues sont publiées à ce sujet[1,2], et la potentialité qu'offre le sélénium en chimie organique est remarquable, surtout pour la formation d'oléfines dans des conditions douces, par réaction d'oxydation-élimination .

Récemment, KOSIKOWSKI[3], dans le cadre de la synthèse de produits naturels a étudié l'action du chlorure de phénylsélénényle, PhSeCl sur un dihydropyranne substitué (Schéma 1) .



	A:B
THF	34:66
Benzene	39:61
CCl_4	70:30

$X = CH_2OMe$

$Y = H$

Schéma 1

Dans le cas de KOSIKOWSKI, l'attaque de PhSeCl sur le cycle dihydropyranne conduit à la formation d'un intermédiaire sélénié qui en réagissant sur un alcool, produit un mélange de composés d'alkoxy-séléniation . La proportion relative des deux diastéréoisomères formés A et B, peut être orientée en choisissant des solvants et des substituants X et Y . adéquats .

Nous avons développé cette réaction en l'appliquant aux sucres. En effet on peut s'attendre à ce que PhSeCl réagisse sur les glycals de façon plus sélective que dans le cas de KOSIKOWSKI. Les glycals sont des substrats polysubstitués, dont les substituants peuvent orienter la réaction vers la formation d'un produit plutôt que d'un autre .

Dans ces conditions, notre but a été dans un premier

temps de synthétiser un glycoside sélénié (produit(C), Schéma 2) et de le transformer par des réactions chimiques propres au sélénium.

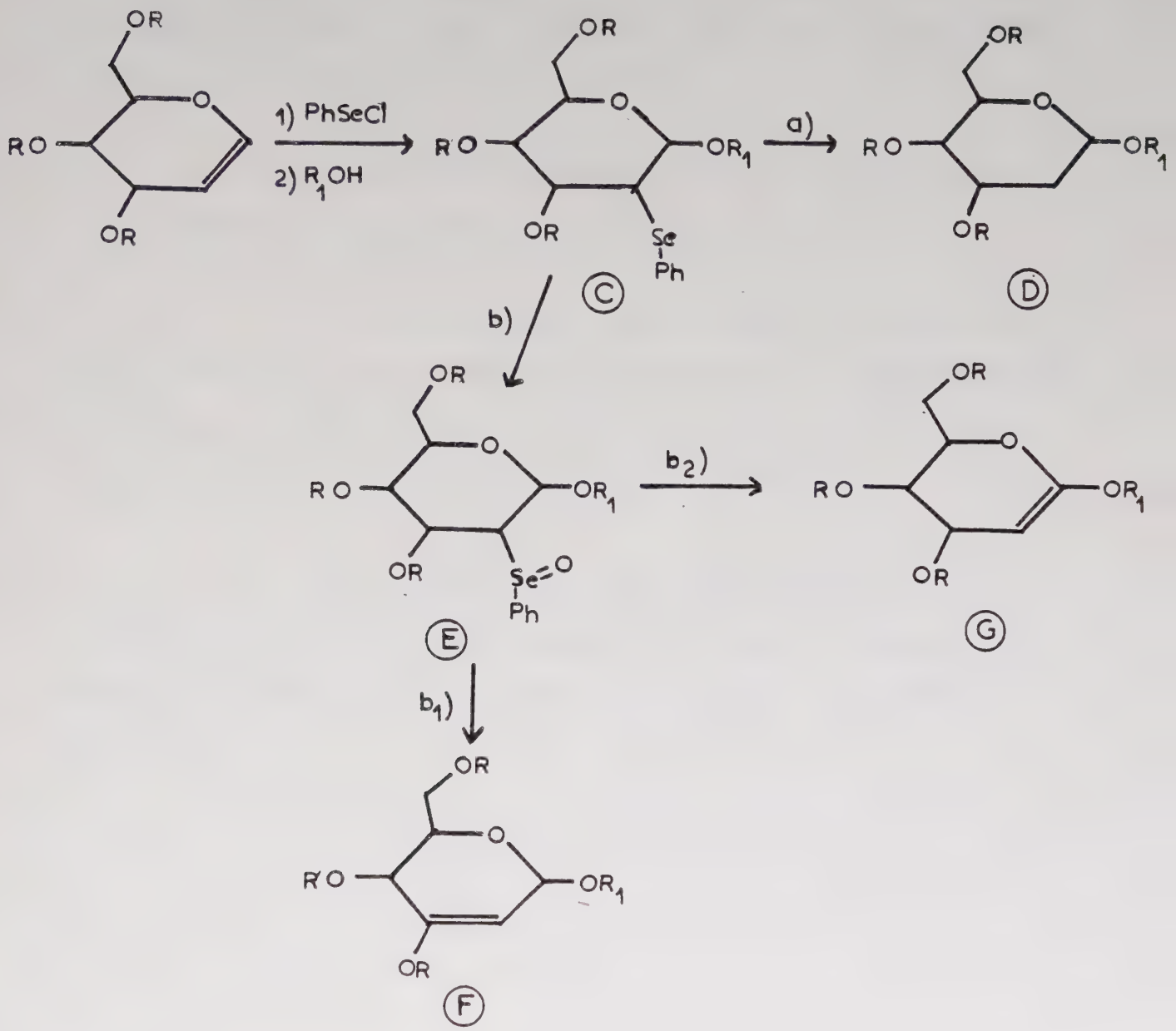


Schéma 2

a)- La réduction de(C)par les hydrures d'étain[4] nous permettra d'accéder aux 2-désoxy-glycosides (D)qu'on rencontre dans de nombreuses molécules naturelles (anthracyclines[5], macrolides[6]).

b.- L'oxydation du composé (C) conduira au sélénoxide (E). Ce produit, suivant la stéréochimie des atomes de carbone, situés de part et d'autre du carbone 2 portant le sélénium, pourra évoluer de différentes manières, par une réaction de cis-élimination[7].

- Si le proton porté par le carbone 3 est Cis par rapport au sélénium, le produit (F), insaturé sera formé (voie b_1) .

- Si le proton porté par le carbone 1 est cis par rapport au sélénium, la réaction conduira éventuellement au cétène acétal (G) (b_2)
Ce sont donc plusieurs produits qui seront accessibles à partir du séléniure C dont nous allons détailler maintenant la formation .

Pour ce travail, nous nous sommes limités à l'étude de l'action de PhSeCl sur différents dérivés du glucal. Le glucal, facilement accessible à partir du glucose, est commercial sous forme acétylée[8].

CHAPITRE I.

SYNTHÈSE DE GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

A.- RÉACTION DE PhSeCl SUR LE GLUCAL ACÉTYLÉ .

Nous avons pu suivre en r.m.n., dans le tétrachlorure de carbone, l'addition de PhSeCl sur le glucal acétylé 1 .

Le sélénium est toujours équatorial en position 2,et le chlore d'abord équatorial sur le carbone 1, devient axial (effet anomère)[9]. Le chlorure α 2 a pu être isolé car il est stable. Le chlorure β 3 donne lieu après traitement au produit d'hydrolyse 4 (Schéma 3).

Malheureusement, 1'intermédiaire sélénié semble être peu réactif vis-à-vis d'un alcool dans des solvants divers (T.H.F., dichlorométhane) .

Les essais de glycosylation , effectués par addition au milieu réactionnel, de méthanol ou de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose[10], en milieu basique, ont permis 1'isolement du glycoside 5 avec un rendement assez faible de 30 %.

De plus, la sélectivité, de la réaction semble être mauvaise car on obtient un mélange de glycosides α et β 5. Le rapport α/β est sensiblement égal à 1 . Des essais dans 1'acétonitrile ont conduit après une rapide addition de PhSeCl sur le glucal, à la totale

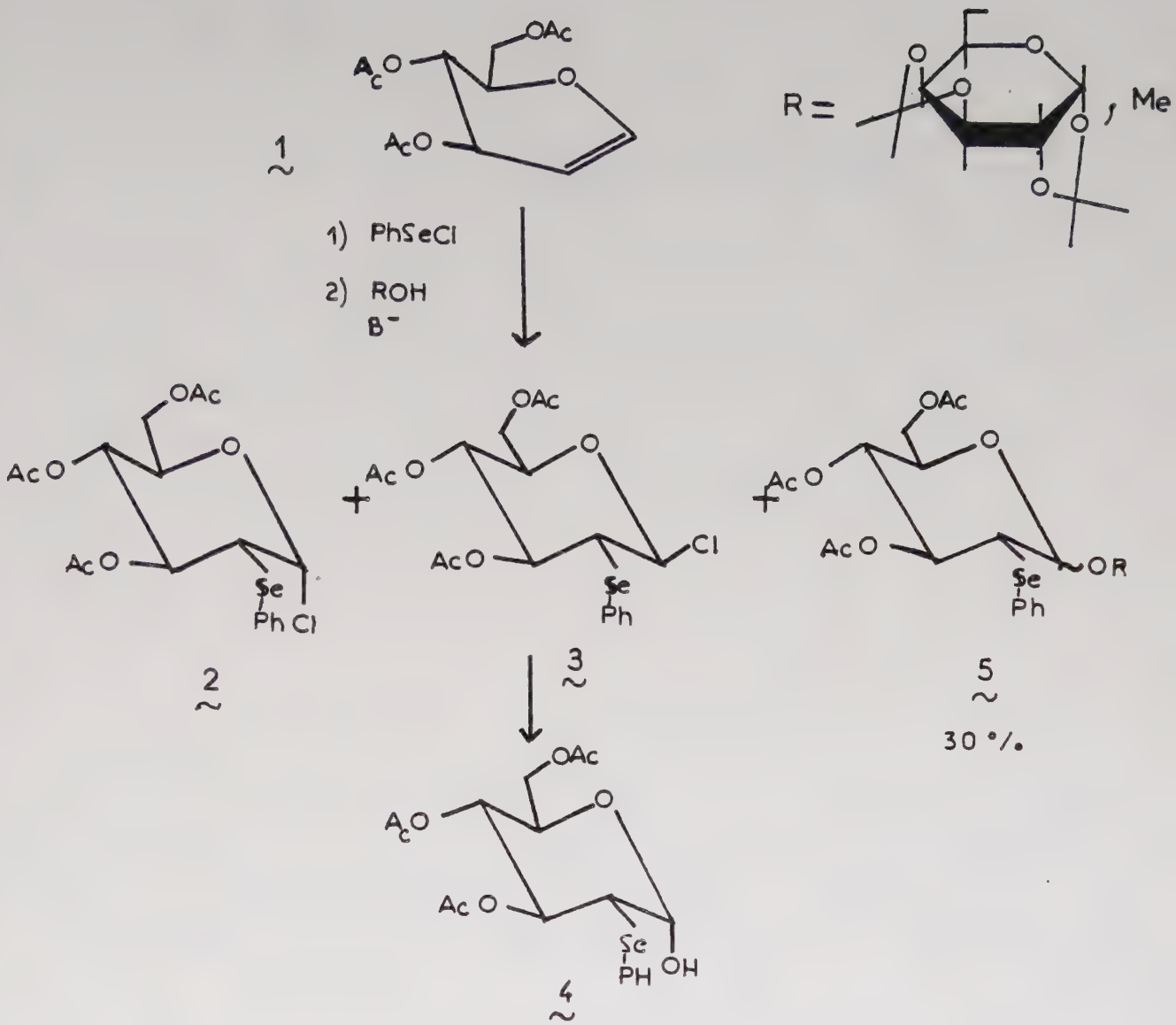


Schéma 3

réversion de cette réaction, après l'addition d'un alcool et de la *sym*-collidine. Ainsi, aucune trace de glycoside n'a été isolée .

L'étude de cette réaction et des produits formés n'a pas été poursuivie . Les produits obtenus n'ont pas d'analyse élémentaire; l'analyse structurale et quantitative s'est limitée à des examens r.m .n.

et chromatographiques .

B.- RÉACTION DE PhSeCl SUR LE GLUCAL BENZYLÉ .

Les premiers essais de réaction de PhSeCl sur le glucal benzylé 6[11], ont montré une addition quantitative dans différents solvants (dichlorométhane, tétrachlorure de carbone). On peut, après traitement, isoler les produits d'hydrolyse 7 et 8, issus des espèces intermédiaires instables, avec groupement sélénié axial ou équatorial (Schéma 4) .

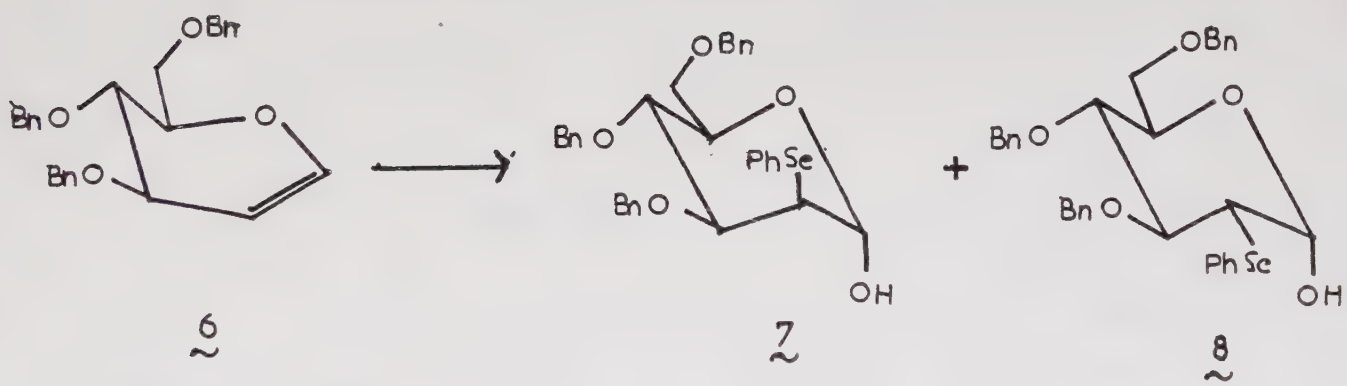


Schéma 4

L'addition d'un alcool au milieu réactionnel, comme le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactose et de la collidine, n'a pas donné de bons résultats dans le tétrahydrofuranne ou le dichlorométhane. On

isole après 24 heures d'agitation magnétique à température ambiante 25 % de glycoside α 9, et les produits d'hydrolyse 7 et 8 (Schéma 5).

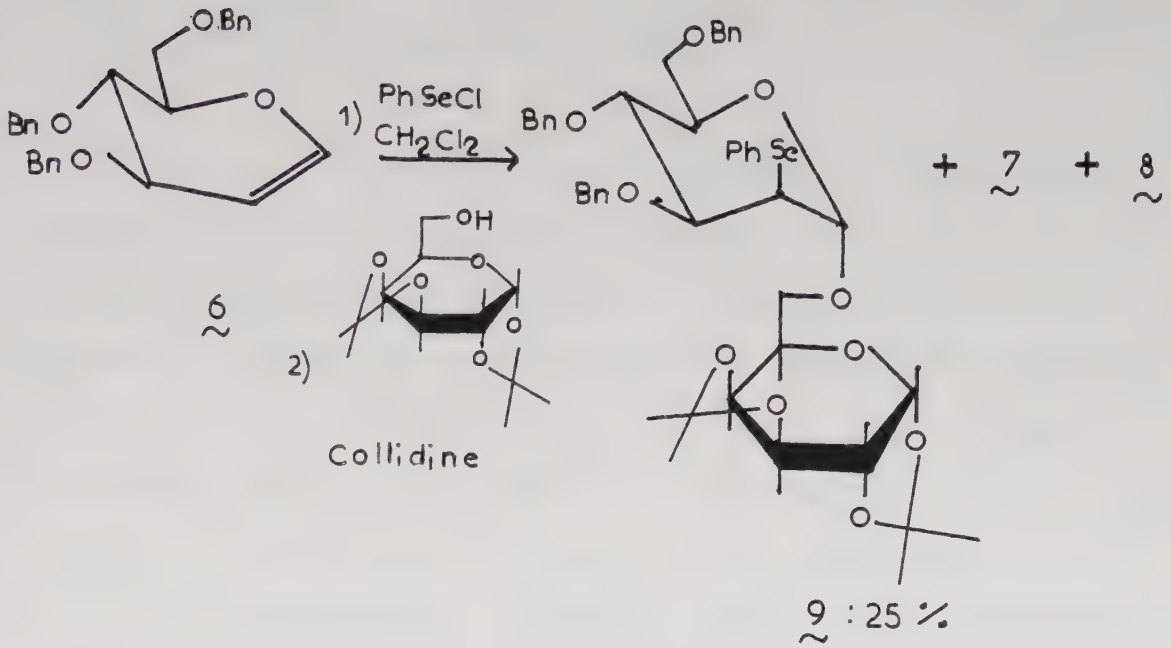


Schéma 5

La même réaction a été réalisée en présence de catalyseurs halogénophiles, comme le bromure de tétraéthylamine[12], ou le triflate d'argent[13], dans le but d'activer l'intermédiaire sélénié. Le résultat n'a été qu'une diminution du rendement en disaccharide 9 .

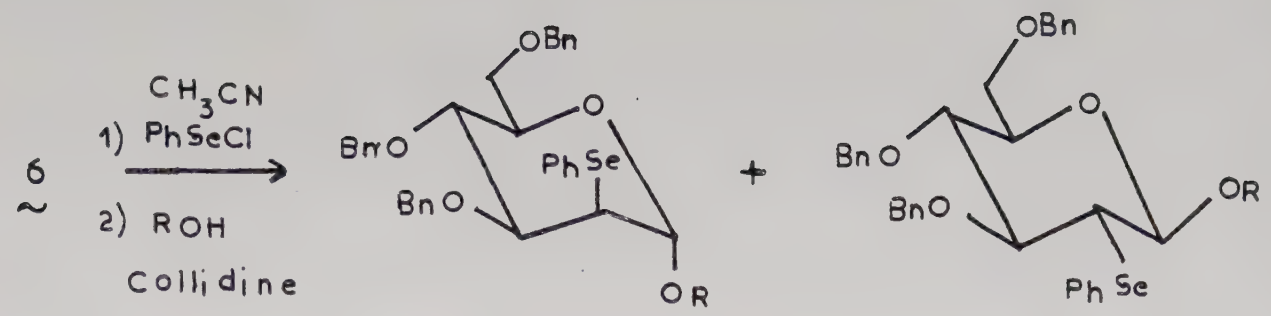
C'est finalement dans l'acétonitrile, et en milieu très concentré (1 mmole de glucal dans 0,5 ml d'acétonitrile) qu'on optimise la réaction avec différents alcools, comme le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose[10], le benzyl-2-acétamido-3,6-di-O-benzyl-2-désoxy-α-D-

glucopyranoside[14], le méthanol, l'éthanol . Le glucal benzylé 6 est dissous dans le minimum d'acétonitrile et on ajoute à 0° C le chlorure de phénylsélénényle . Après 5 minutes d'agitation on introduit l'alcool et la collidine, dissous dans le minimum d'acétonitrile. Le mélange est laissé 48 heures à température ambiante .

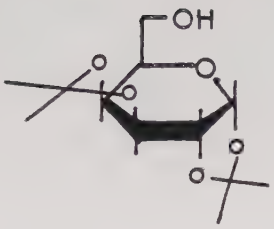
Après traitement et isolement par chromatographie sur gel de silice, on isole avec des rendements de 69 à 80 % , les α-glycosides séléniés 9,10,11 (Schéma 6) . Des petites quantités de β-glycosides séléniés 12,13,14 sont formés avec les produits d'hydrolyse 7 et 8 provenant de l'excès de glucal, ainsi que des composés peu polaires qui n'ont pas été analysés . La participation du sélénium dans la réaction de substitution au niveau du carbone anomère est évidente . Ls structure des glycosides a été établie par r.m.n. en relevant les constantes de couplage des protons H'-1,H'-2,H'-3. Ainsi, pour 9, on a $J_{1',2'}$ 2,0Hz et $J_{2',3'}$ 4,5Hz. Cela montre une relation di-équatoriale entre H'-1 et H'-2, et une relation axiale-équatoriale entre H'-3 et H'-2. Le sélénium est donc axial, le glycoside est α.

Le composé 13 présente les caractéristiques suivantes : $J_{1',2'}$ 9Hz et $J_{2',3'}$ 9Hz. Ceci prouve que les protons H'-1,H'-2 et H'-3 sont axiaux et donc que le sélénium est équatorial . Le glycoside est β.

La formation des glycosides simples 15,16,17 et 18 a été étudiée suivant le même protocole et par réaction du méthanol ou de l'éthanol .



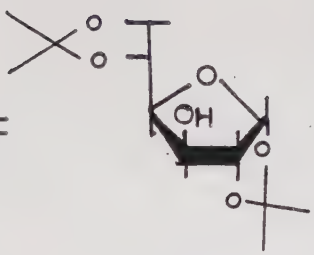
9, 10, 11, 15, 16 — 12, 13, 14, 17, 18

ROH = 

9 — 80 %. $[\alpha]_D^{20} = +1,5°$

12 — 10 %. $[\alpha]_D^{20} = -33°$

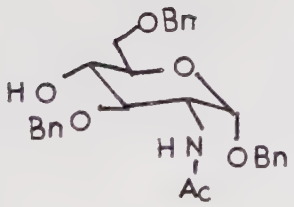
$\frac{\alpha}{\beta} = 8$

ROH = 

10 — 69 %. $[\alpha]_D^{20} = +16°$

13 — 6 %. $[\alpha]_D^{20} = -25°$

$\frac{\alpha}{\beta} = 11$

ROH = 

11 — 61 %. $[\alpha]_D^{20} = +74°$

14 — 8 %. $[\alpha]_D^{20} = +24°$

P.f = 116 °c

$\frac{\alpha}{\beta} = 7$

ROH = MeOH

15 — 63 %. $[\alpha]_D^{20} = +27°$

17 — 27 %. $[\alpha]_D^{20} = +28°$

P.f = 63-64 °c

$\frac{\alpha}{\beta} \# 2$

ROH = Et OH

16 — 62 %. $[\alpha]_D^{20} = +37°$ P.f = 88 °c

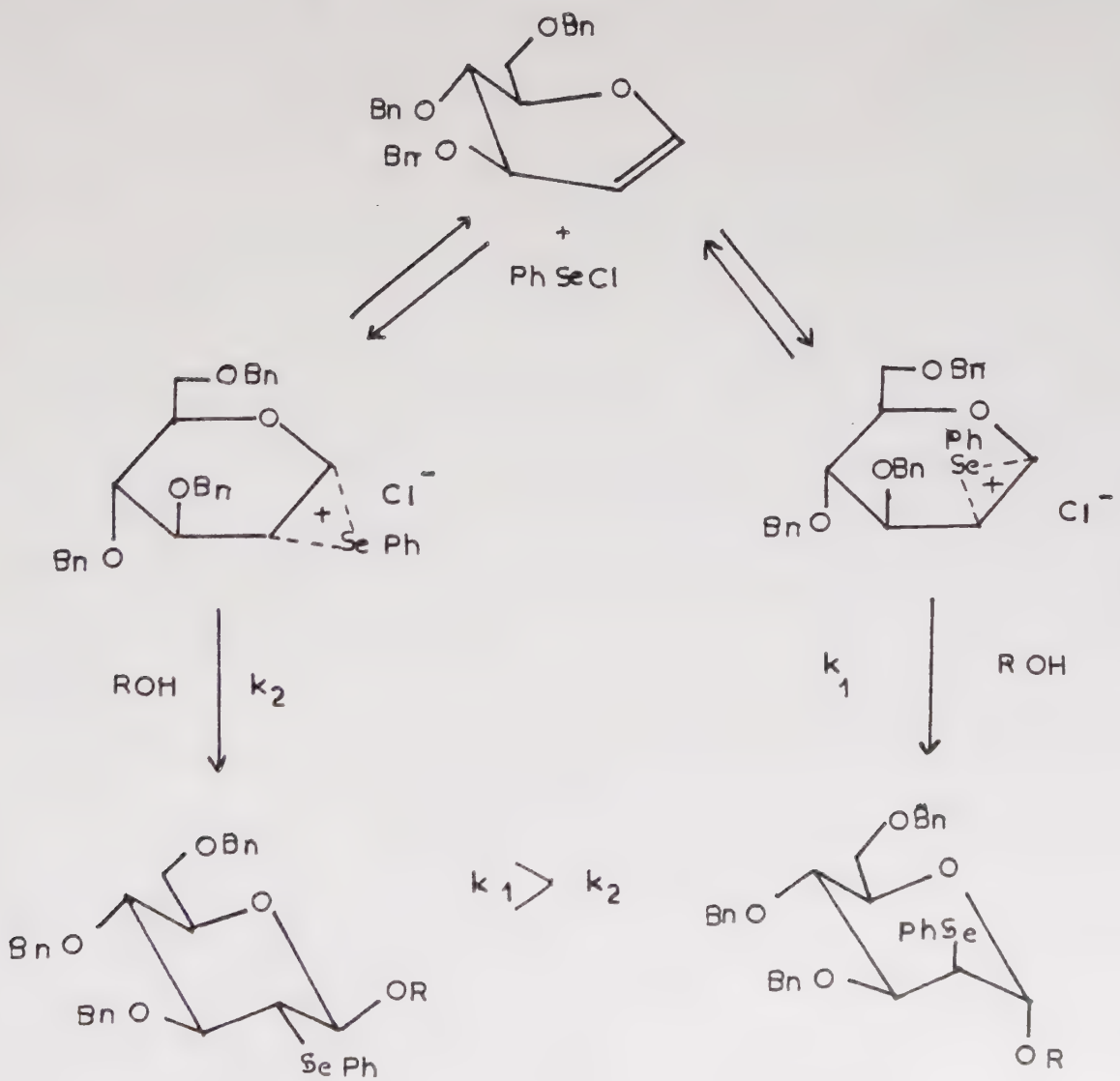
18 — 30 %. $[\alpha]_D^{20} = +8°$

$\frac{\alpha}{\beta} \# 2$

Schéma 6

Les rendements en glycoside α 15 et 16 sont satisfaisants mais si dans le cas de la glycosylation avec des alcools monosaccharidiques primaires ou secondaires , la séléctivité de la réaction était bonne ($\frac{\alpha}{\beta}$ = 7 à 11), pour les méthyl et les éthyl-glycosides, le rapport $\frac{\alpha}{\beta}$ chute à 2.

Le rendement global en produits 9 + 12 est le même que celui pour les composés 15 + 17, avec une quantité plus importante de β glycoside dans le second cas .



On sait que le sélénium se fixe sur une double liaison par un intermédiaire ionique épiséléniranium[15] . Nous avons envisagé ce mécanisme reversible, redonnant le glucal dans le milieu réactionnel, les intermédiaires séléniés réagissent avec les alcools, avec des constantes de vitesses différentes, suivant la réactivité de l'alcool (Schéma 7).

La méthode que nous avons développée nous permet de synthétiser avec de bons rendements des α glycosides séléniés. Nous allons détailler maintenant le Schéma 2 , dans les chapitres II et III .

CHAPITRE II .-

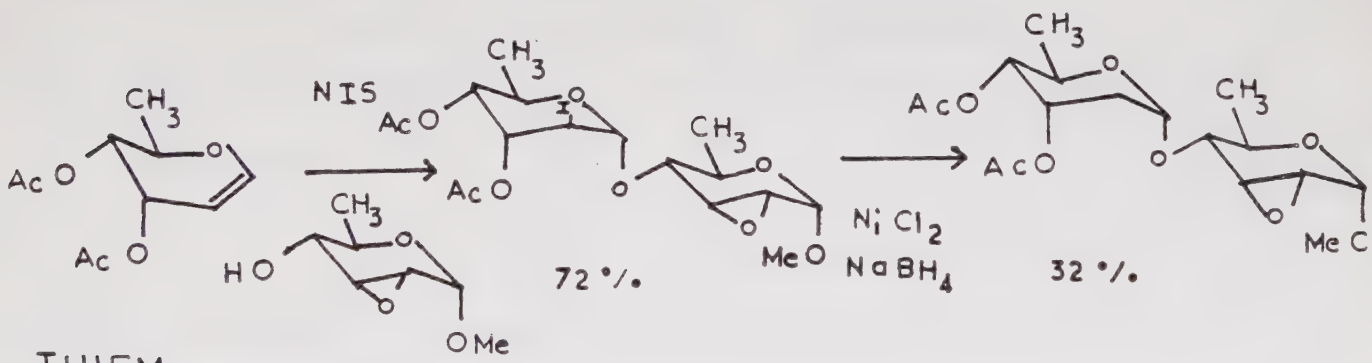
SYNTHÈSE DES α-2'-DÉSOXY DISACCHARIDES .

A.- GÉNÉRALITÉS .

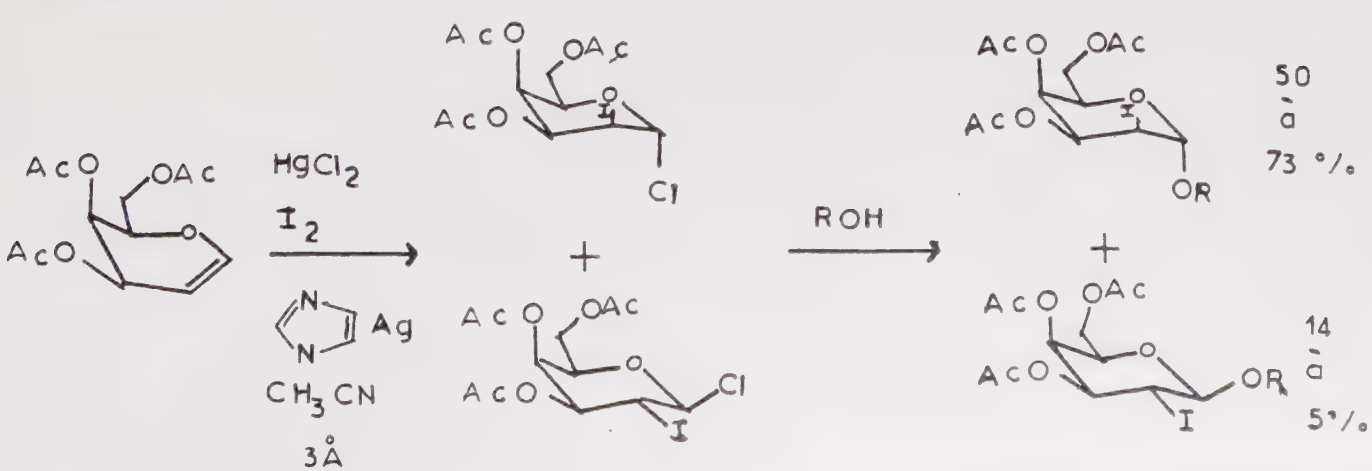
Les 2'-désoxy-α-glycosides sont des éléments structuraux importants des molécules naturelles et en particulier d'antibiotiques . On les rencontre dans les macrolides[6], les anthracyclines[5] et ce sont aussi des éléments structuraux de certaines molécules du groupe des orthosomycines[16].

Plusieurs groupes se sont intéressés à la synthèse de ces produits[17].

Parmi ces travaux, il est intéressant de noter ceux de GAREGG[17b] et de THIEM[17j] (Schéma 8).



THIEM



GAREGG

Schéma 8

Dans les deux cas, le glycal employé est activé par un intermédiaire iodé. L'atome d'iode oriente ensuite la réaction de glycosylation vers la formation sélective d'un glycoside α. L'iode qui est un gros atome a plutôt tendance à se placer en position axiale sur le produit intermédiaire. C'est un mécanisme à rapprocher des expériences que nous avons réalisées. L'activation du glucal benzylé par le sélénium en position axiale, permet de conduire aux α-glycosides séléniés .

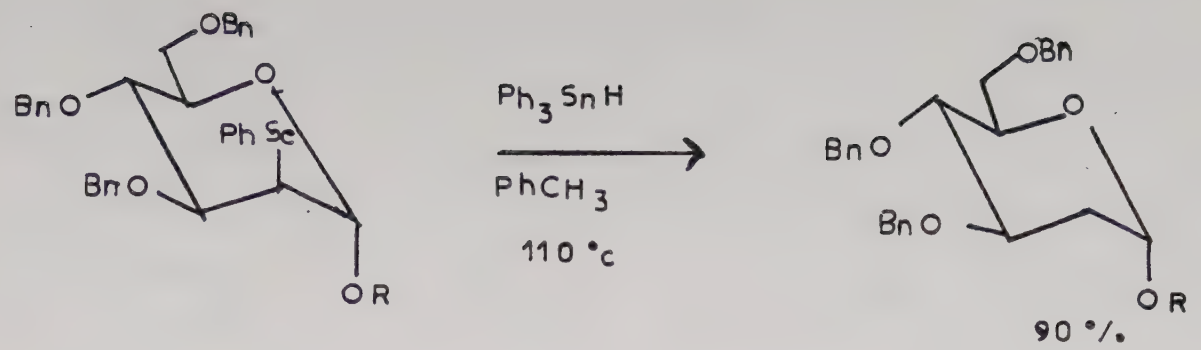
Le problème de THIEM est ensuite de réduire le composé iodé. La réduction par le chlorure de nickel et le borohydrure de sodium du glycoside iodé, fourni un α-2'-désoxy-disaccharide avec seulement 32 % de rendement .

B.- RÉDUCTION DES α-GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

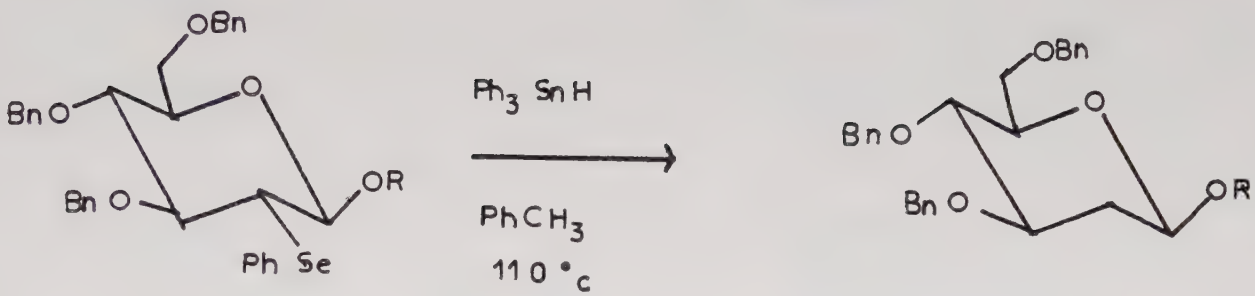
Il existe une méthode douce, procédant pour un mécanisme radicalaire pour réduire les séléniures employant l'hydrure de triphényl étain[4] .

L'hydrure de triphényl étain est préparé suivant la méthode de KUIVILA[18] par réaction du chlorure de triphényl étain sur l'hydrure d'aluminium lithium .

La réduction des séléniures 7,8,9,10,11,12 et 13 préparés précédemment s'effectue au reflux du toluène, pendant 2 heures en présence de $Ph_3Sn\,H$ (Schéma 9) .



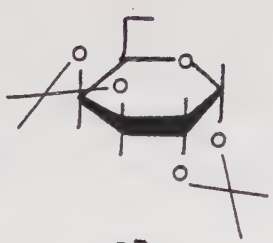
7, 9, 10, 11 — 19, 20, 21, 22



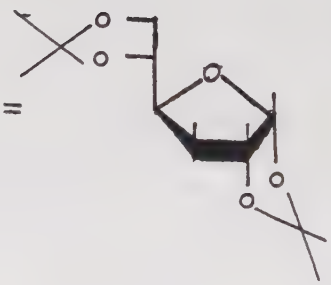
8, 12, 13 — 23, 24

7, 8, 19 R = H

9, 12, 20, 23 R =



10, 13, 21, 24 R =



11, 22 R =

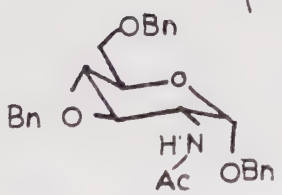


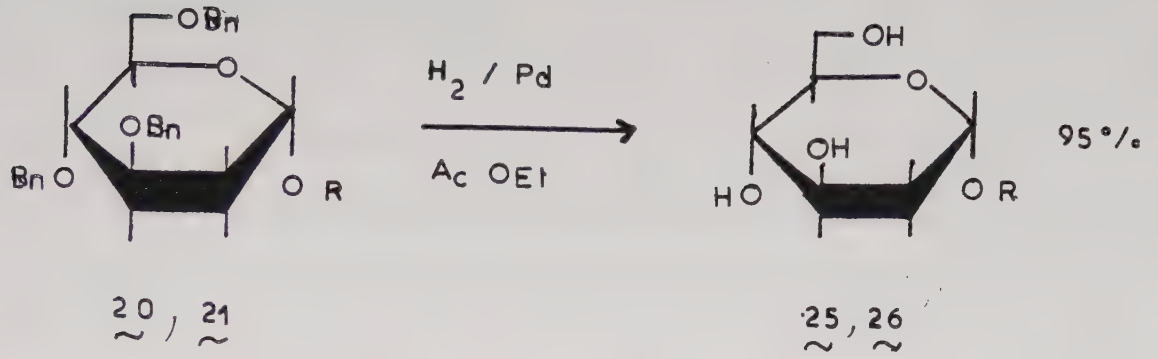
Schéma 9

On isole ensuite avec des rendements proches de 90 % les glycosides α β correspondants, ainsi que le 3,4,6-tri-O-benzyl-α-D-2-désoxy-glucopyRanose 19[19]

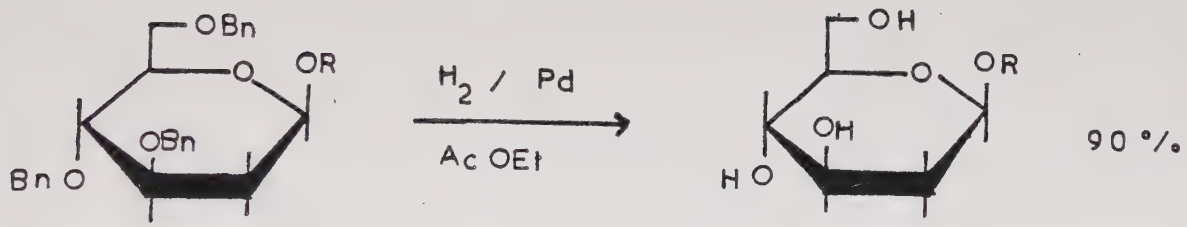
C.- DÉBENZYLATION DES 2'-DÉSOXY-DISACCHARIDES .

Nous avons débenzylé certains disaccharides dans le but

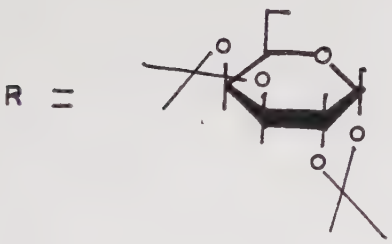
de les comparer avec des produits connus (Schéma 10).



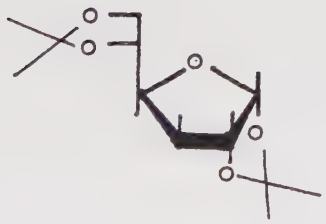
20 , 21 — 25 , 26



23 — 27



25 : $[\alpha]_D^{20} = +8°$; Lit^{17e} : $[\alpha]_D^{20} = +2°$ — 27 : P.f = 110-112 °C ; Lit^{17e} : P.f = 112-113 °C



26 : P.f = 98-100 °C ; Lit^{17k} P.f = 99-101 °C

Schéma 10

L'hydrogénation des disaccharides 20 et 23 en présence de palladium sur charbon, permet d'isoler les composés hydroxylés 25 et 27.

Ces produits sont identiques à ceux préparés par HONDA et Coll.[17e]. De même, la débenzylation du disaccharide 21 par l'hydrogène en présence de palladium activé fournit le produit 26 semblable à celui préparé par J. SZYMONIAK[17k] au Laboratoire .

La méthode que nous venons de détailler, nous permet par un nouveau procédé d'accéder aux 2désoxy-α-glycosides avec de bons rendements. La réduction des séléniures ne pose pas de problème et nous envisagerons son application à la synthèse de structures naturelles .

CHAPITRE III .

OXYDATION-ÉLIMINATION DES GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

A.- GÉNÉRALITÉS.

La propriété que le sélénium a de s'oxyder facilement est largement utilisée en chimie organique. Les sélénoxides ainsi obtenus se réarrangent selon une réaction de cis -élimination, pour former des oléfines (Schéma 11) :

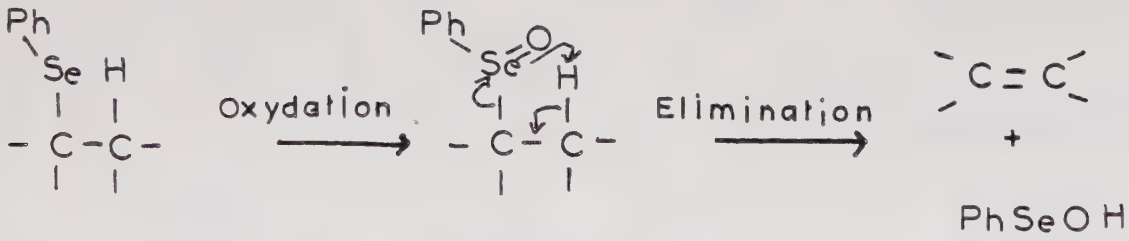


Schéma 11

Cette réaction a lieu le plus souvent dans des conditions douces de températures (0° C) lorsque le proton porté par le carbone en β du sélénium n'est pas trop stabilisé par un ou plusieurs hétéroatomes comme l'oxygène, le soufre, le chlore, ou l'azote[20].

Récemment, PETRZILKA, dans le cadre d'une synthèse de produit naturel, a développé un exemple d'élimination difficile

pour un sélénoxide [21] (Schéma 12) :

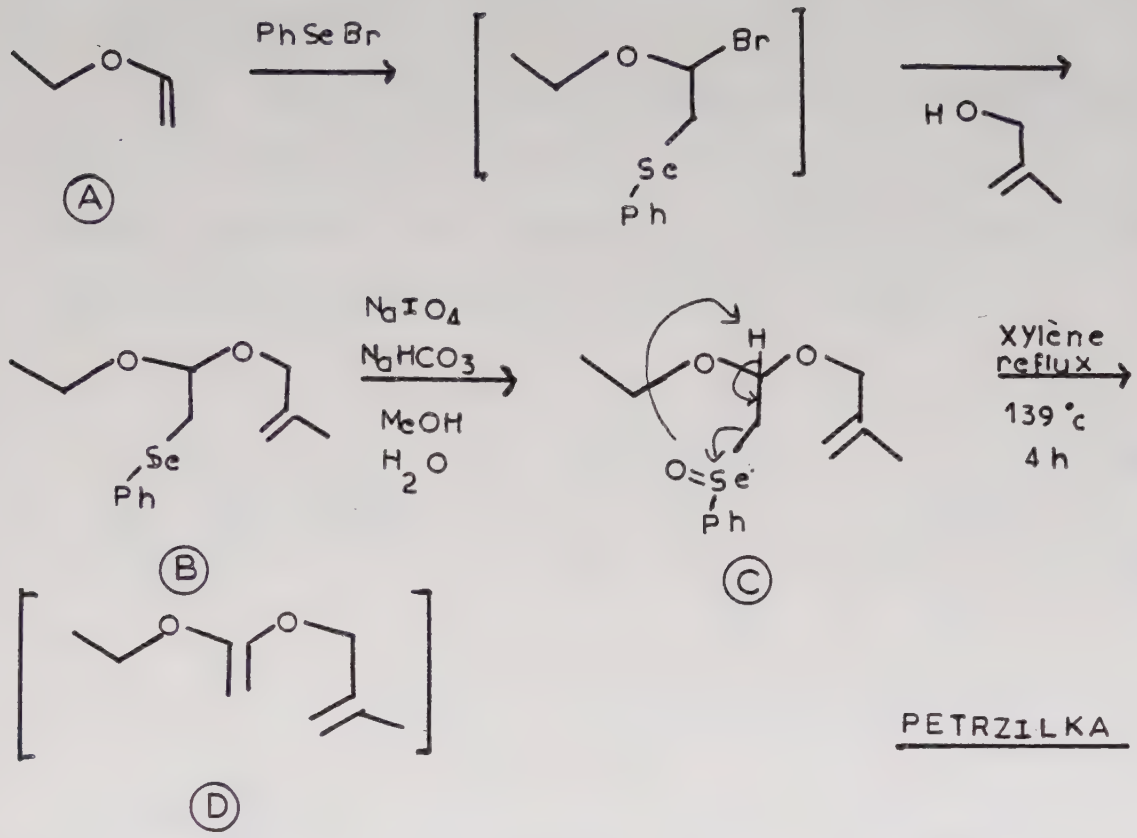


Schéma 12

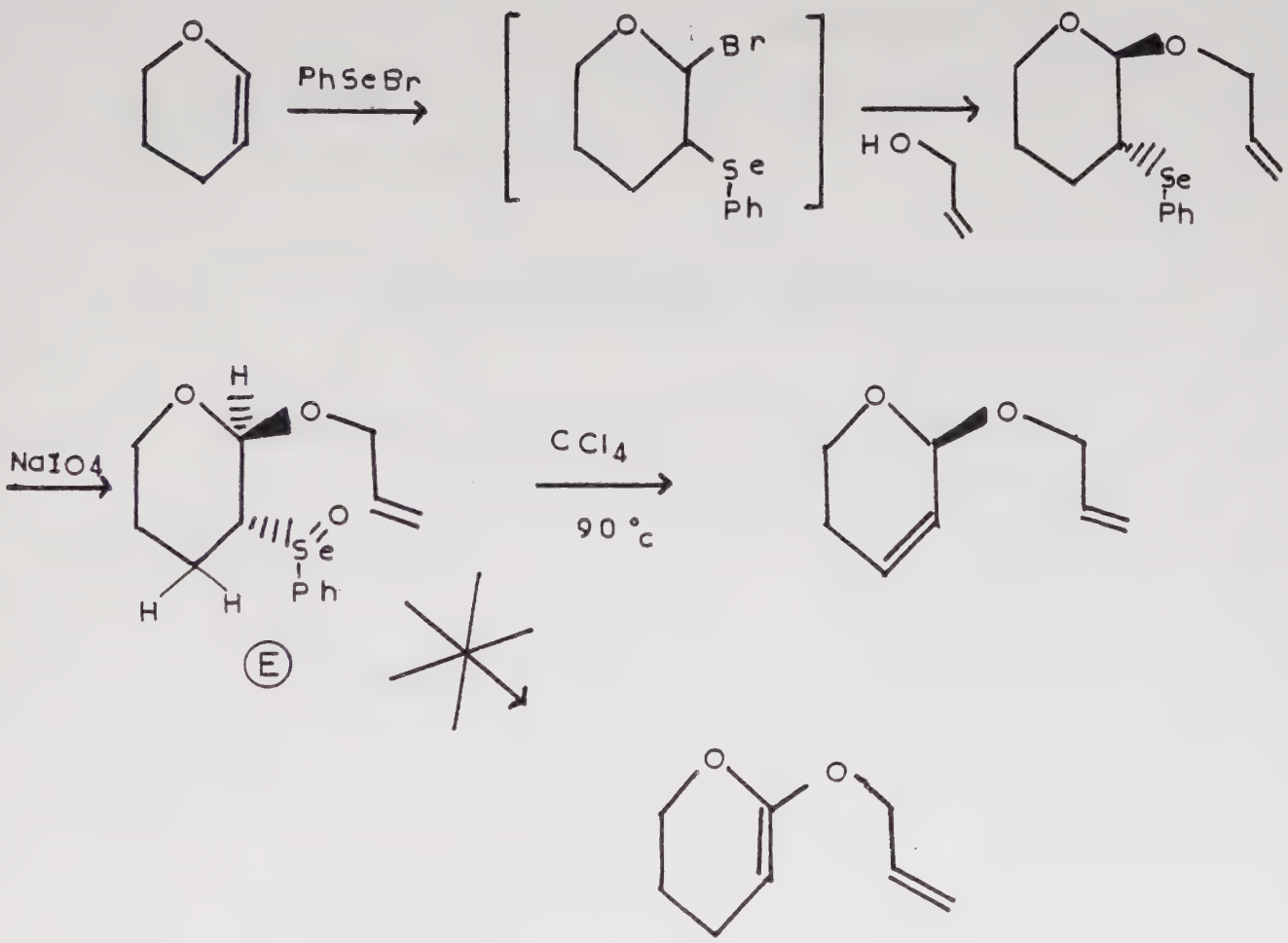
L'attaque du bromure de phényl-sélénényle sur l'éthyl vinyl éther (A), suivie d'une alkoxylation en milieu basique de l'intermédiaire sélénié, permet d'isoler un séléniure (B). Après oxydation par le métaperiodate de sodium, le sélénoxide obtenu (C) évolue suivant une réaction d'élimination vers un cétène acétal (D).

Dans cet exemple, le sélénoxide (C) est stable à température ambiante . Il faut chauffer à reflux du xylène (139° C) pendant 4 heures pour que l'élimination ait lieu .

Ceci est du à la présence des deux oxygènes

qui entourent le carbone portant le proton impliqué dans l'élimination. Les atomes d'oxygène stabilisent la liaison C-H par effet donneur d'électrons .

Dans un autre exemple[21], PETRZILKA a clairement montré que dans le cas où deux protons sont susceptibles d'être captés par le groupement sélénoxide, c'est celui qui est porté par le carbone le moins substitué par des hétéroatomes qui va éliminer (Schéma 13) .



PETRZILKA

Schéma 13

Ainsi, dans cet exemple, c'est le proton porté par le carbone 3 du cycle pyrannique qui est arraché et non celui porté par le carbone 1 du sélénoxide(E).

De plus, l'élimination de(E)s'effectue au reflux du tetrachlorure de carbone (90° C) pendant 5 minutes, au lieu de 4 heures au reflux du xylène pour le sélénoxide(C) du Schéma 12.

Ces réactions développées par PETRZILKA sont pleines d'enseignements pour l'application de la réaction d'oxydation-élimination aux glycosides séléniés.

B.- OXYDATION-ÉLIMINATION DES β-GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

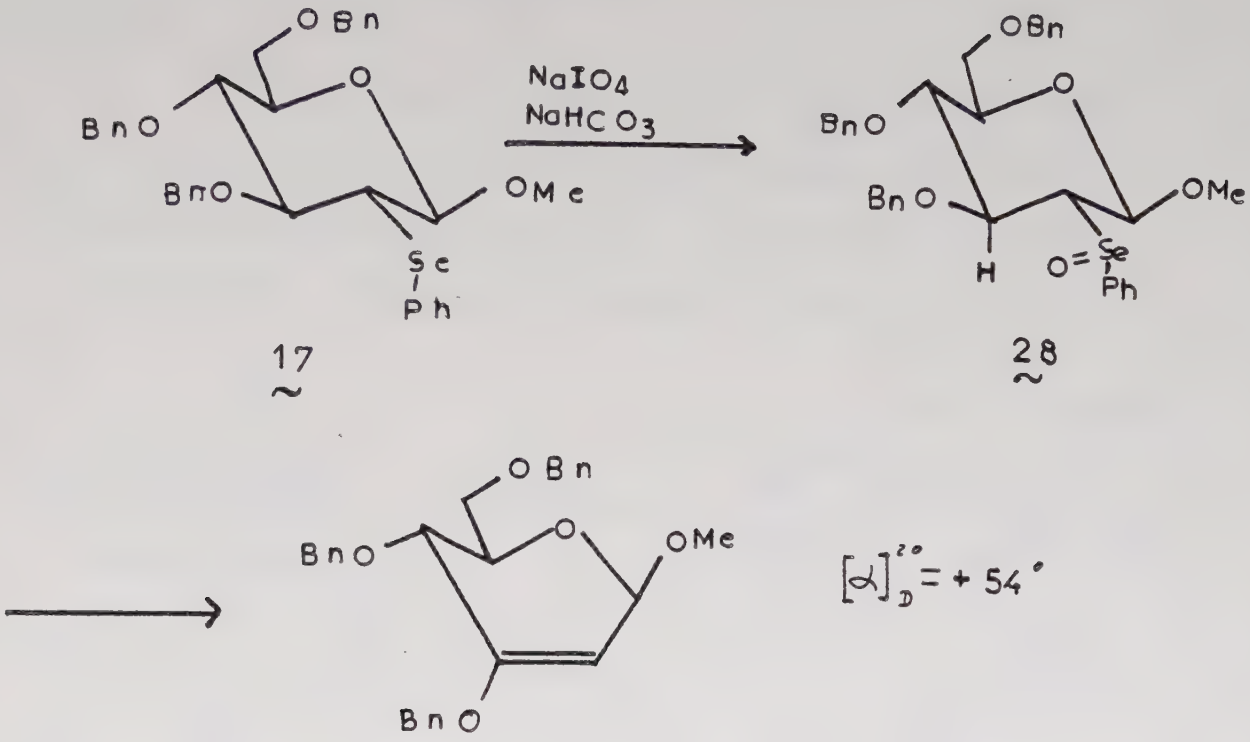
Nous nous sommes limités à l'étude de cette réaction sur le produit 17 : le méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phényl-séléno-β-D-glucopyranoside .

L'oxydation du composé 17 par le métaperiodate de sodium en présence de bicarbonate de sodium dans le méthanol aqueux, fournit le produit 28 (96 %) (Schéma 14).

Le sélénoxide est instable : si on le laisse à température ambiante, le sirop jaunit, ce qui est signe de libération de l'acide sélénénique PhSeOH par la réaction d'élimination .

Il suffit ensuite de chauffer le sélénoxide 28 à 80° C pendant 1 h 30 pour que l'élimination soit complète . On isole après

purification sur colonne de gel de silice le produit insaturé sirupeux 29 avec 90 % de rendement .



17 28 29

Schéma 14

Dans cet exemple, c'est le proton porté par le carbone 3 du cycle pyrannique de 17 qui est arraché par l'oxygène du sélénium . Les protons H-1 et H-3 sont tous les deux en position cis par rapport au groupement sélénoxide, mais H-1 est porté par un carbone entouré de deux oxygènes. Il est stabilisé, ce qui écarte la possibilité d'élimination vers H-1 .

C.- OXYDATION - ÉLIMINATION DES α-GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS.

1.- GÉNÉRALITÉS .

Nous avons vu dans l'exemple précédent que le sélénium s'oxyde facilement sur des glycosides séléniés. Cette réaction appliquée maintenant aux α-glycosides, va nous permettre de prévoir un développement intéressant de la méthode (Schéma 15) .

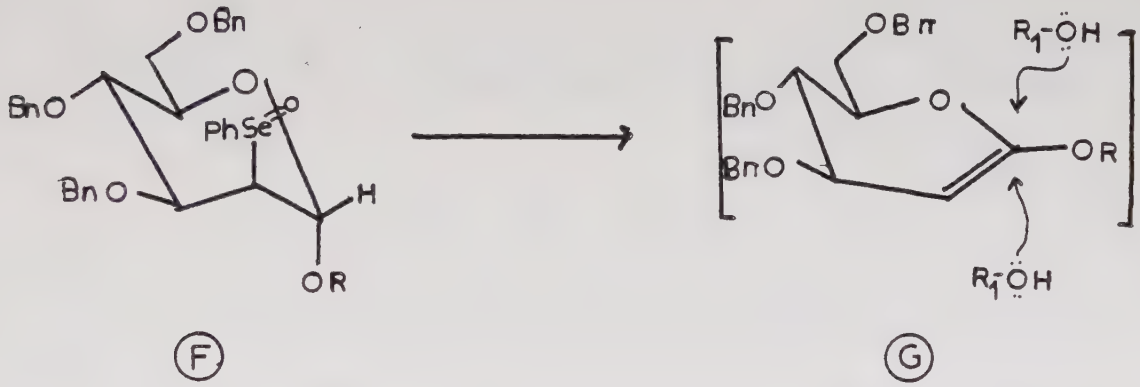


Schéma 15

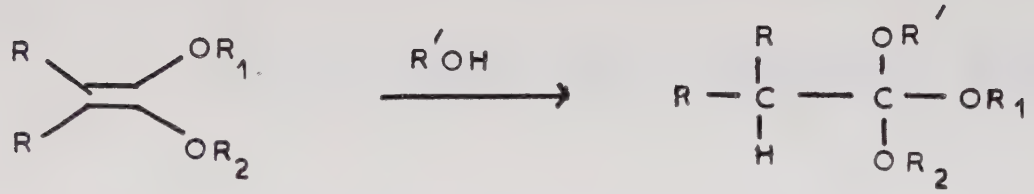
L'oxydation d'un séléniure et l'isolement du sélénoxide (F) va nous permettre d'expérimenter la réaction d'élimination d'un sélénoxide stabilisé comme dans le cas de PETRZILKA (Schéma 12). En effet, le seul ptoton capable d'être arraché est H-1. Il est cis par rapport au sélénium. Ceci laisse prévoir une réaction difficile conduisant à la formation d'un cétène acétal .

Le cétène acétal est une espèce instable. Une des évolutions possibles de ce composé, est la formation d'orthoesters par attaque d'un alcool .

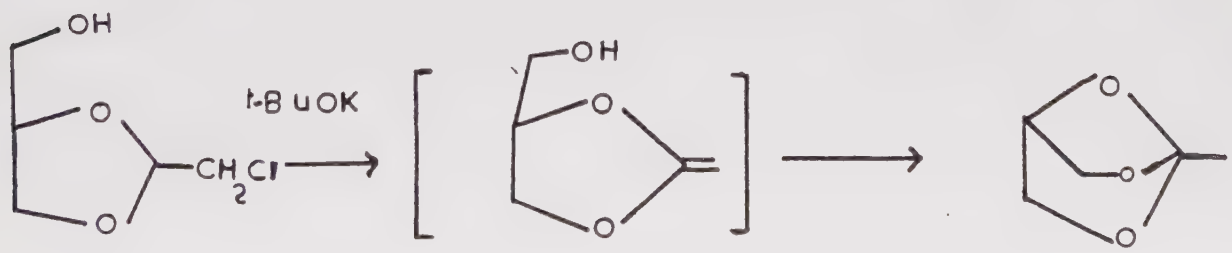
C'est cette réaction que nous allons envisager maintenant .

On sait préparer des orthoesters à partir de cétène acétal :

a.- L'attaque d'un alcool en milieu acide ou neutre, sur un cétène acétal donne[22] :



b.- Des chercheurs russes [23] synthétisent un orthoester cyclique par réaction intramoléculaire d'un alcool, sur un cétène acétal formé " *in situ* ".



La difficulté de cette réaction est de former un cétène acétal et c'est pourquoi il n'y a que peu d'exemples de formation d'orthoesters *via* un cétène acétal.

Dans notre cas, il semble que nous ayons une bonne méthode pour synthétiser cet intermédiaire . Le problème qui se pose maintenant est de connaître le comportement d'un alcool réagissant sur le cétène acétal(G).

De quel côté du plan formé par le système vinylique de(G)un alcool peut-il attaquer ? .

Il faut citer ici le travail de P. DESLONGCHAMPS[24].

2.-SPÉCIFICITÉ DE LA RÉACTION D'HYDROLYSE DES ORTHOESTERS.

DESLONGCHAMPS a étudié l'hydrolyse en milieu acide faible, d'une série d'orthoesters et la règle suivante s'en est dégagée :

" L'hydrolyse des orthoesters par un intermédiaire tétrahédrique est fonction de sa conformation. La liaison carbone-oxygène qui se rompt est celle qui est antipériplanaire à deux orbitales libres des deux autres oxygènes " . C'est la règle d'assistance électronique (Schéma 16).

Il y a 9 conformères possibles pour le produit(H), suivant la position des orbitales et des substituants des oxygènes. En fait, un seul est à prendre en considération pour le mécanisme d'hydrolyse. Celui représenté est le plus stable. DESLONGCHAMPS élimine tous les autres sur des considérations d'empêchement stérique ou

énergétique.

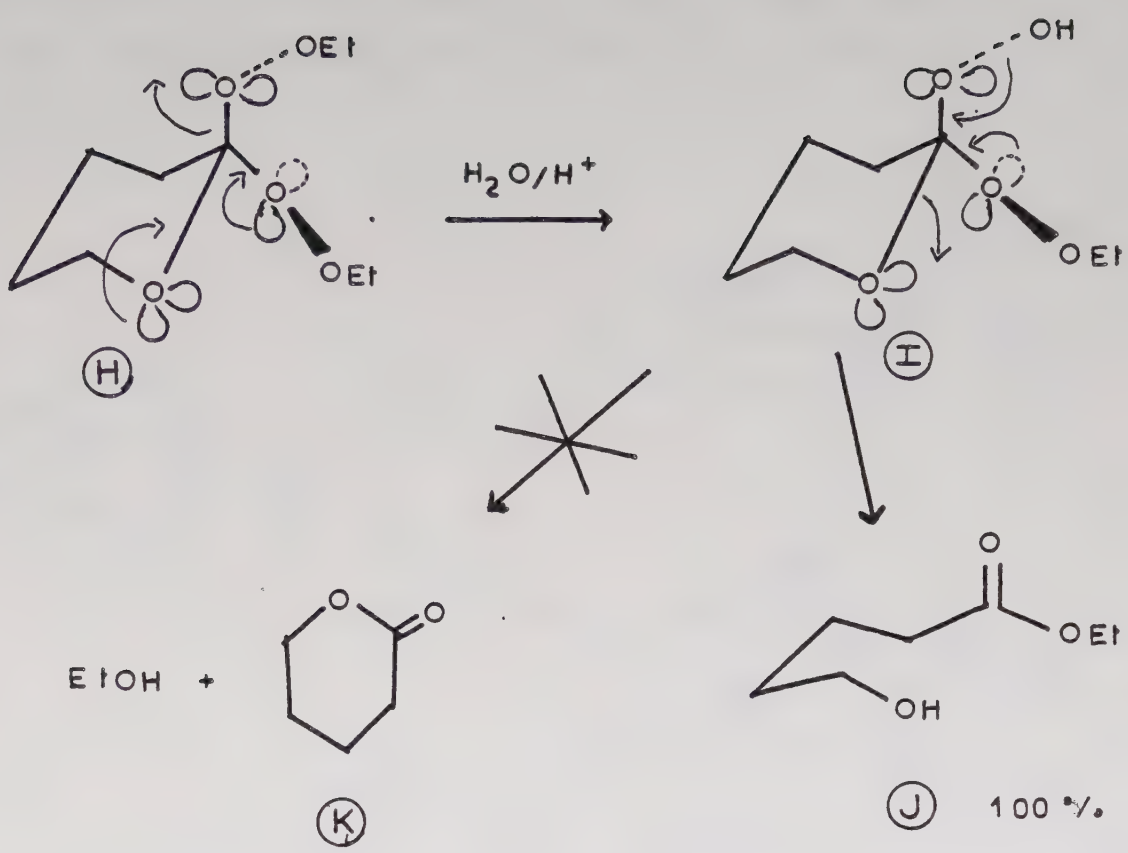


Schéma 16

Dans un premier temps, le groupement éthoxy axial du conformère(H)est éliminé grâce à l'assistance des deux oxygènes qui possèdent chacun une orbitale libre orientée de façon anti-périplanaire à la liaison carbone-oxygène axiale. L'hémiorthoester(I) résultant de l'hydrolyse évolue ensuite vers la rupture spécifique de la liaison carbone-oxygène pyrannique, par assistance électronique des orbitales libres des deux autres oxygènes, antipériplanaires à cette liaison. La formation de l'ester(J)est spécifique et DESLONGCHAMPS n'isole pas de lactone(K).

Ce qui est valable pour l'hydrolyse , l'est aussi

pour la formation des orthoesters[25]. On peut s'attendre ainsi à ce que la règle d'assistance électronique s'applique dans notre cas (Schéma 17).

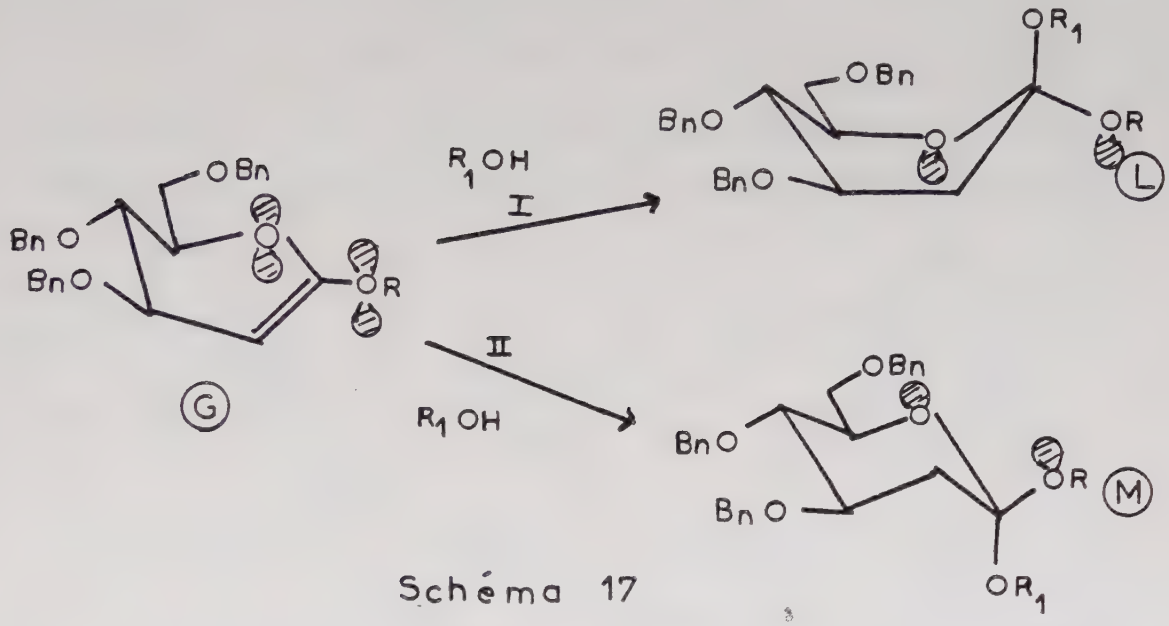


Schéma 17

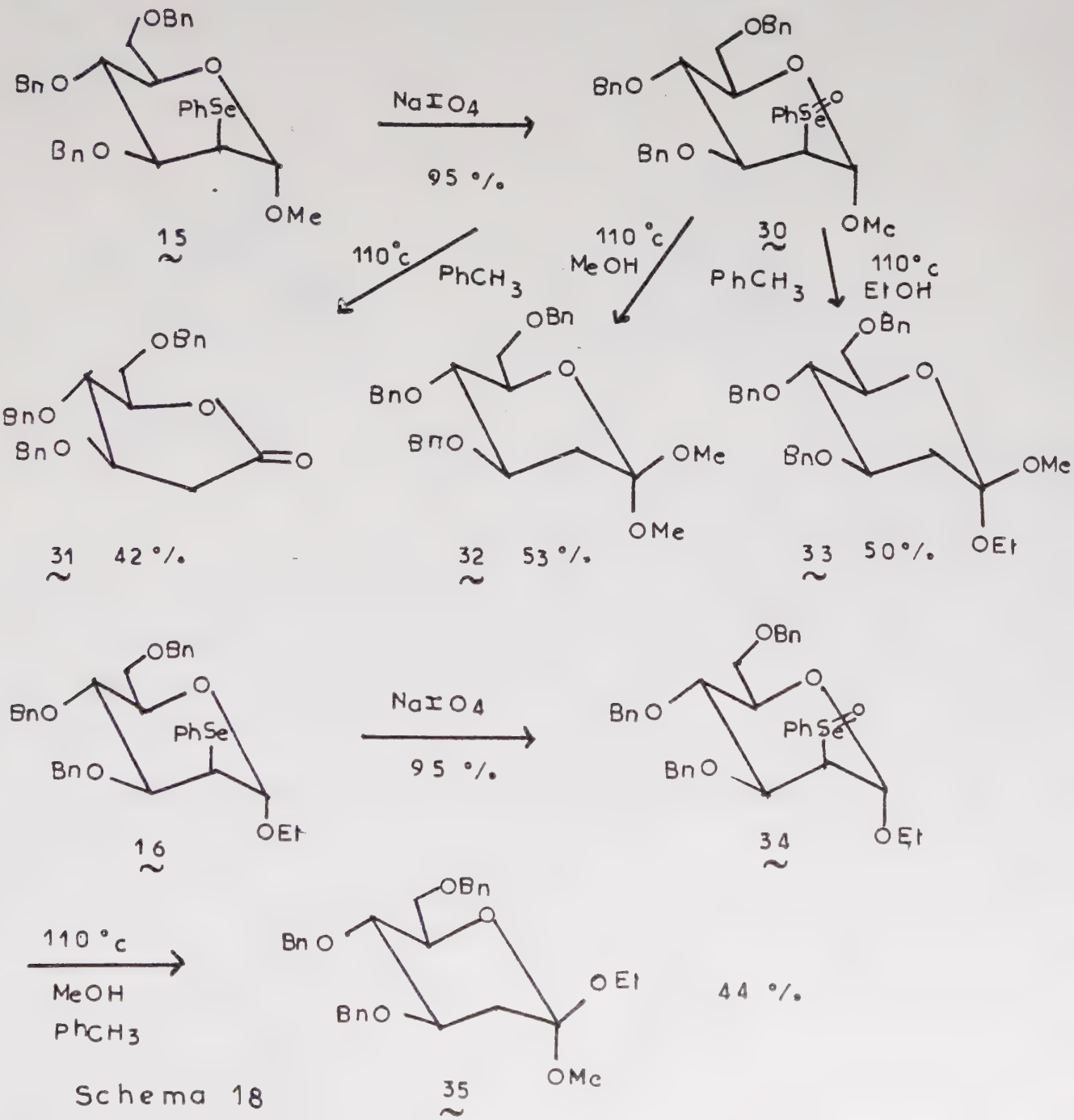
Les orbitales du système acétalique du composé(G)sont perpendiculaires au plan formé par le système conjugué du cétène acétal, et la conformation du reste de la molécule est fixée par les gros groupements benzyles . De ce fait, si un alcool réagit sur(G)par la face β du cycle, cela conduira à la formation d'un intermédiaire de conformation bateau (L), pour conserver l'assistance électronique des orbitales des deux oxygènes (voie I) . Si au contraire, l'alcool réagit par la face α du cycle (voie II) l'assistance électronique sera conservée avec une conformation chaise du produit(M).

Il est raisonnable d'éliminer la voie I, car une conformation bateau n'est pas énergétiquement favorable dans notre cas. On peut s'attendre dans ce cas, à une réaction spécifique de formation des orthoesters, avec un produit comme(M)dont la nouvelle liaison carbone-

oxygène est axiale.

3.- SYNTHÈSE D'ORTHOESTERS SIMPLES, SPÉCIFICITÉ DE LA RÉACTION.

Dans un premier temps, pour valider la discussion précédente, il était intéressant de faire réagir des alcools sur les α-méthyl 15 et α-éthyl 16 glycosides, après leur oxydation (Schéma 18).



Schema 18

Suivant le protocole de PETRZILKA, les séléniures 15 et 16 sont facilement oxydés par le métaperiodate de sodium, en présence de bicarbonate de sodium et dans le méthanol aqueux. On isole les sélénoxides 30 et 34 avec 95 % de rendement .

Il est intéressant de constater, qu'à ce stade, les sélénoxides 30 et 34 sont dédoublables par chromatographie sur gel de silice. On peut observer leur chiralité au niveau de l'atome de sélénium (Schéma 19) .

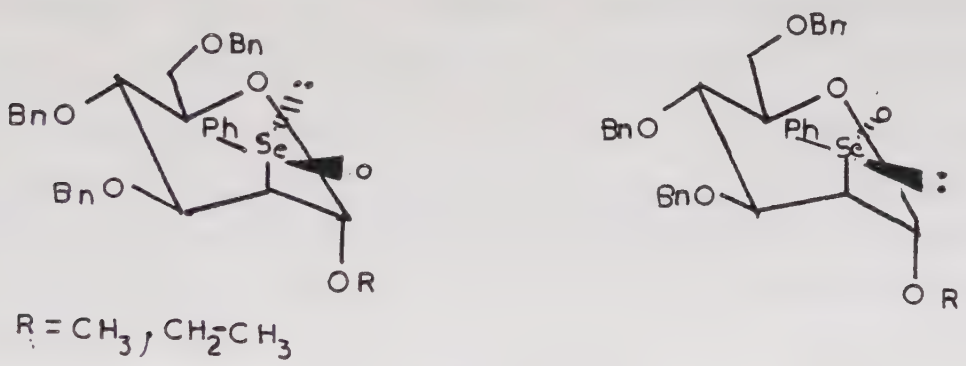


Schéma 19

Un cas semblable a été signalé[7] et la stéréochimie bloquée , l'atome de sélénium,s'explique par le fait que l'inversion de configuration passant par un intermédiaire hydraté achiral est ralentie. Dans notre cas, si on sépare les deux diastéréoisomères , ils s'interconvertissent entre eux spontanément à 20° C. Le spectre de r.m.n. de ces composés est complexe, mal résolu et nous n'avons pas poussé nos observations plus loin.

En ce qui concerne l'élimination de ces sélénoxides, nous avons chauffé dans le toluène à reflux le composé 30. La température d'ébulition du toluène (111° C) représente la température minimale nécessaire pour que la réaction ait lieu .

Le sélénoxide 30, après 1 h 30 d'agitation à 111° C donne la lactone cristalline 31. Sa comparaison avec la lactone synthétisée par DESCOTES[26] ne laisse pas de doute sur sa structure, et nous confirme que le mécanisme réactionnel passe par l'élimination du proton anomérique. Le cétène acétal hydrolysé lors du traitement conduit à la lactone 31 (42 %) .

La même réaction a ensuite été réalisée en présence de méthanol anhydre. Nous avons isolé par chromatographie sur gel de silice l'orthoester 32 (53 %) sous la forme d'un sirop. Sa structure a été établie par r.m.n. . La présence de deux protons portés par le carbone 2, l'absence de signal dû au proton anomérique, et l'identification des deux signaux méthoxy à δ 3,17 p.p.m. et δ 3,32 p.p.m. sont en accord avec la structure proposée . On sait qu'un méthoxy axial est plus déblindé qu'un méthoxy équatorial[25]. Ainsi le signal à 3,17 p.p.m. est celui du méthoxy axial, celui à 3,32 p.p.m. correspond au méthoxy équatorial.

L'orthoester sirupeux 33 (50 %), a été isolé après avoir fait réagir de l'éthanol anhydre dans le milieu réactionnel . De l'élimination de 30, un seul produit de structure orthoester a été identifié.

La présence d'un signal méthoxy à 3,32 p.p.m. nous a confirmé la spécificité de la réaction . Le méthoxy est équatorial donc l'attaque de l'éthanol s'est produite par la face α du cycle du cétène acétal, conduisant à une réaction spécifique d'entrée axiale du groupement éthoxy .

L'orthoester isomère de 33 a été obtenu à partir du sélénoxide 34. L'élimination de 34 dans le toluène à reflux, en présence de méthanol anhydre, pendant 1 h 30, a conduit uniquement à l'orthoester sirupeux 35, 44 %, après chromatographie sur gel de silice.

En r.m.n., on note un signal méthoxy à 3,17 p.p.m., indiquant qu'il est axial, donc que le groupement éthoxy est équatorial .

Les résultats expérimentaux nous confirment que la conformation de la molécule donnant le cétène acétal, impose une attaque exclusive de l'alcool par la face α du cycle . Ainsi, l'assistance électronique des orbitales des oxygènes présents dans la molécule, est conservée . Le groupement entrant est toujours axial et la réaction est spécifique .

4.- LES RÉACTIONS PARASITES DES ÉLIMINATIONS DE SÉLÉNOXIDES.

Les rendements des réactions de formation d'orthoesters simples 32, 33 et 35 sont moyens (environ 50 %) .

Cela est certainement dû aux conditions de la réaction qui nécessitent une température élevée. Le méthanol ou l'éthanol sont en surébullition et ne réagissent pas de façon parfaite avec le cétène acétal . D'autre part, il y a de nombreuses réactions parasites, lors de l'élimination des sélénoxides. Elles sont dues pour la plupart à l'acide phénylsélénénique PhSeOH dégagé, surtout quand la réaction

d'élimination est difficile, domme dans notre cas (Schéma 20).

a.- L'acide phénylsélénénique se dismute en acide phénylséléninique $PhSeO_2H$[27]

a) $3\ PhSeOH \rightleftharpoons PhSeO_2H + (PhSe)_2 + H_2O$

acide sélénénique — acide séléninique

b) $PhSe(=O)(H) + R-Se(=O)-Ph \longrightarrow PhSeO_2H + R-Se-Ph$

c) $PhSeO_2H + >C=C< \longrightarrow PhSe-C-C-OH$

β hydroxy séléniure

Schéma 20

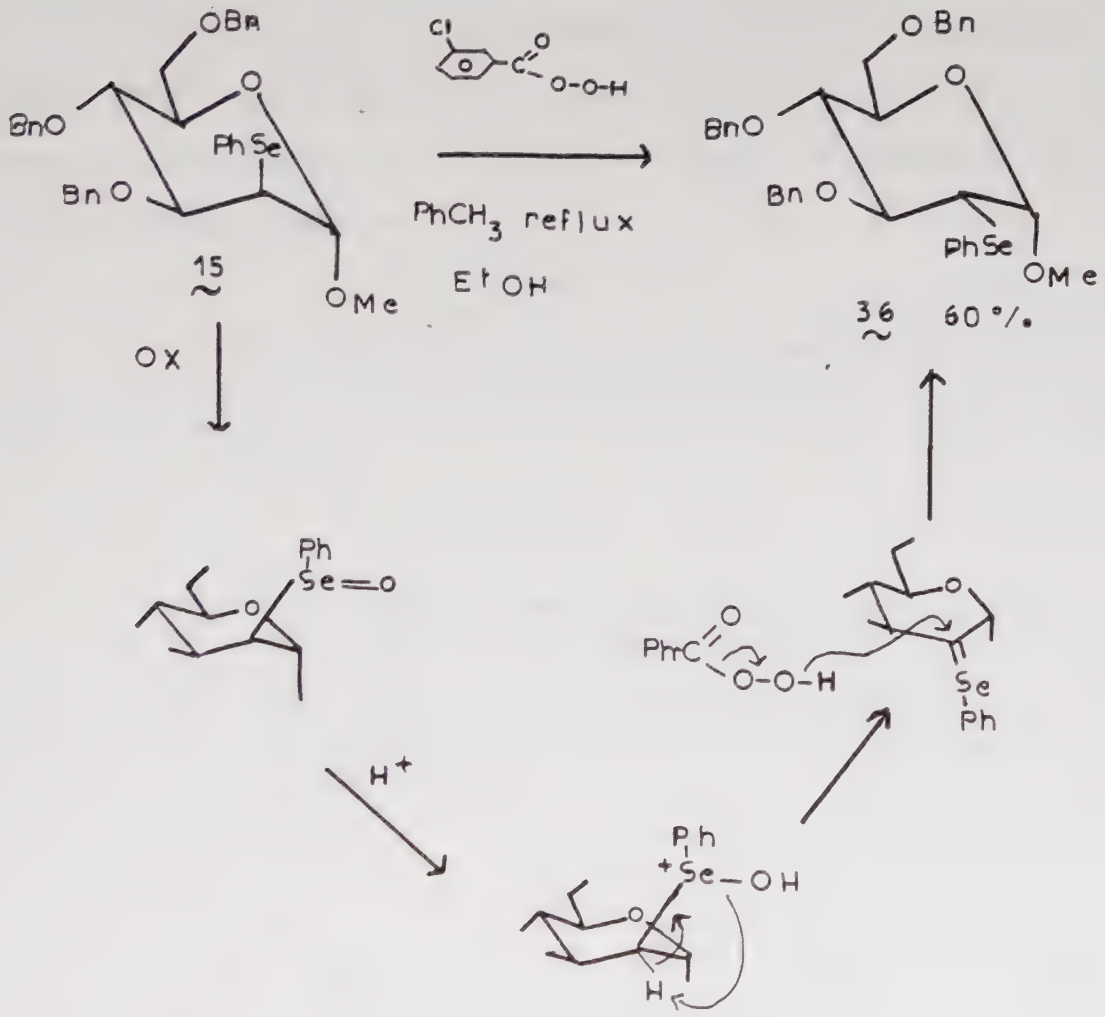
b.- PhSeOH réduit les sélénoxides[28]. Nous l'avons observé en isolant, après la formation des orthoesters 32,33 et 35, les glycosides séléniés 15 et 16 desquels ils sont issus .

c.- $PhSeO_2H$ est un bon éléctrophile et réagit avec les oléfines [27] pour donner des β-hydroxy séléniures. Le cétène acétal est un réactif de choix pour l'acide phénylséléninique et cela peut conduire à contrarier la formation d'orthoesters .

d.- Une autre réaction possible est le séléno- PUMMERER . En effet, dans notre cas, deux protons peuvent être arrachés lors de l'élimination : le proton anomérique, et le proton en α du sélénium porté par le carbone 2 du sélénoxide .

C'est ce que nous avons observé en voulant éviter les réactions parasites décrites précédemment .

Pour éviter la formation des séléniures à partir des sélénoxides, par réduction due à $PhSeO_2H$, nous avons pensé oxyder *in situ* le sélénium par un peracide organique soluble dans le toluène. (Schéma 21).



Schema 21

L'oxydation de 15, par l'acide méta-chloro perbenzoïque, suivie en c.c.m., a été totale dans le toluène. Cependant, la réaction n'a pas évolué vers la formation de l'orthoester 33 et c'est le composé cristallin 36 que nous avons isolé avec 60 % de rendement. Ce n'est donc pas le proton anomérique qui a été arraché, et nous proposons le mécanisme du schéma 21.

En milieu acide, la réaction évolue vers le séléno-PUMMERER c'est H-2 qui est capté par le groupement sélénoxide. L'intermédiaire ionique formé serait réduit par le peracide présent dans le milieu, fournissant l'hydrure nécessaire à la formation de 36. Le composé 36 est le produit d'épimérisation de 15.

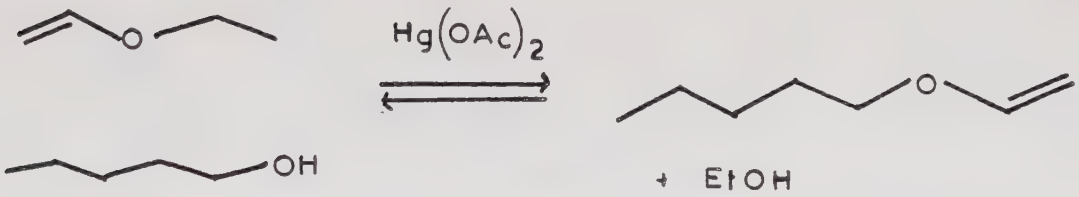
Pour éviter les réactions parasites dues à l'acide phénylsélénénique PhSeOH et ses dérivés, on peut utiliser une amine secondaire[27] ou un éther vinylique[30].

e) $PhSeOH + HNR_2 \rightleftharpoons PhSe\text{-}NR_2 + H_2O$

f) $PhSeOH + \text{=-OAc} \longrightarrow Ph\text{-}Se\text{-}CH(OAc)\text{-}CH_2\text{-}OAc$

e.- Les amines secondaires ou primaires peuvent capter PhSeOH et f) l'acide sélénénique réagit avec les vinyl ethers. De cette façon PhSeOH est capturé , et ne nuit plus à la réaction .

Comme notre réaction a lieu vers 100° C, il nous était impossible d'utiliser l'éthyl vinyl éther qui bout à 32° C . Nous avons synthétisé le pentyl vinyléther, qui bout à 117 ° C, selon la méthode de WATANABE[31], par transéthérification de l'éthyl vinyléther sur le pentanol, catalysé par l'acétate mercurique .



Nous avons essayé ensuite les réactions d'élimination des sélénoxides 30 et 34, en utilisant comme solvant le pentylvinyl éther en présence de diisopropylamine, ou en présence d'acétate de vinyl, mais l'amélioration du rendement de formation des orthoesters 32,33 et 35 n'a pas été sensible .

5.- ACCÉS AU MOTIF ORTHOESTER INTERDISACCHARIDIQUE CONSTITUTIF DES ORTHOSOMYCINES .

Après avoir montré la validité et la spécificité de la méthode conduisant aux orthoesters par la réaction d'oxydation-élimination,

nous sommes passé à l'étude de cas plus complexes .

Les orthosomycines[16] constituent une classe d'antibiotiques de structure oligosaccharidique, produit par des microorganismes. Leur structure est complexe, et une de leurs caractéristiques est la présence de liaisons interdisaccharidiques orthoesters (Schéma 22, l'évernomycine C) qui joignent les cycles C-D et G-H .

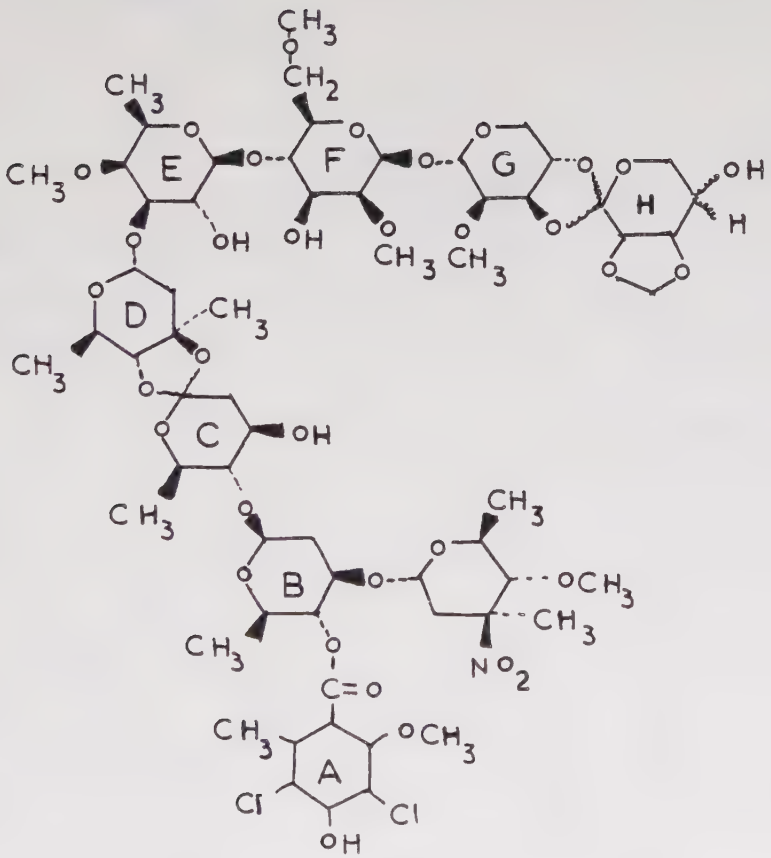


Schéma 22 : Evernimomycine C

Nous avons alors essayé d'appliquer notre méthode à la synthèse de modèles structuraux de spiroorthoesters (Schéma 23).

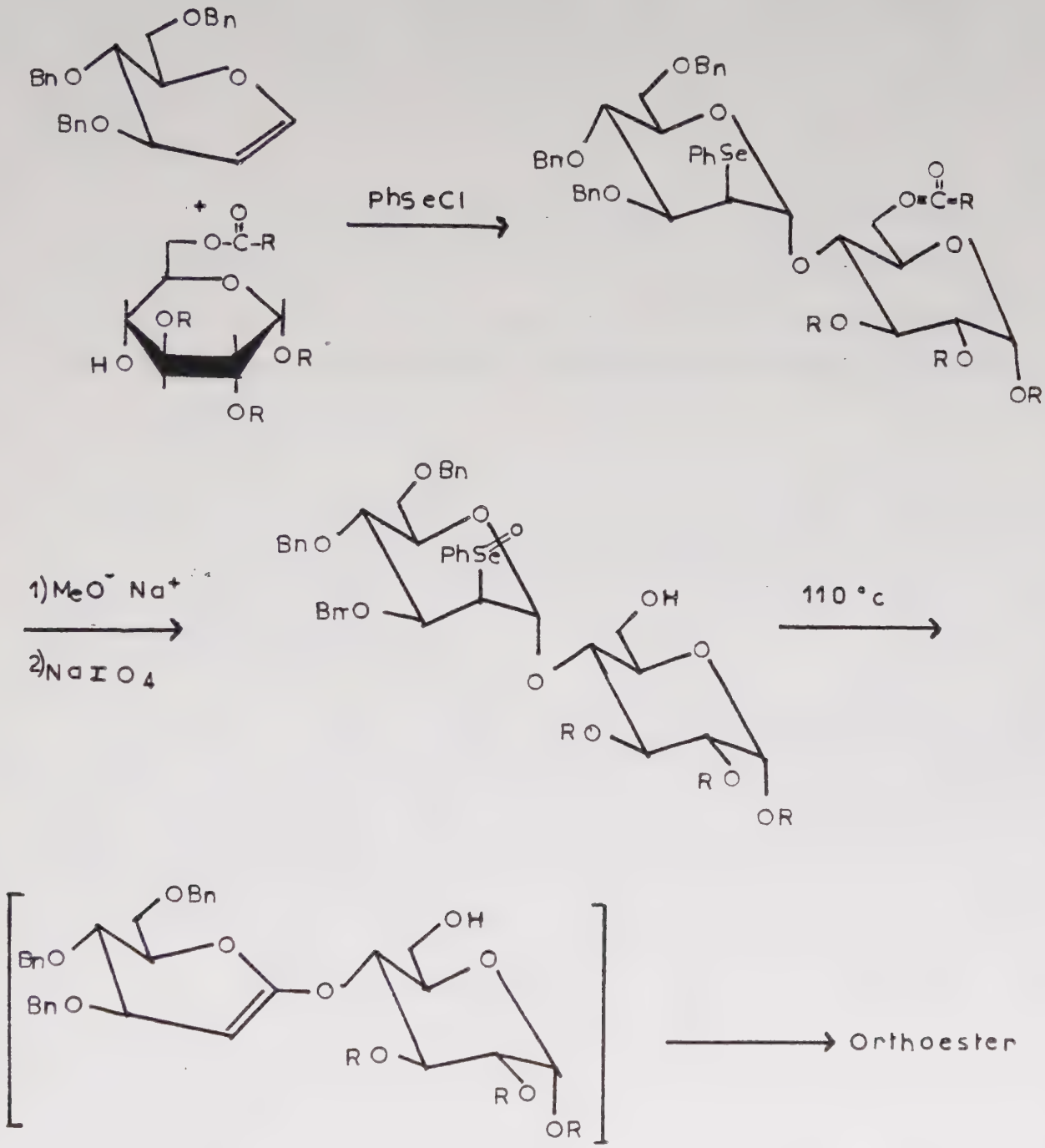


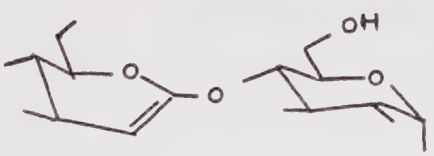
Schéma 23

La glycosyloxyséléniation du glucal effectuée dans les conditions établies dans la Chapitre I, conduira au glycoside α. La déprotection sélective, en milieu basique d'un hydroxyle estérifié libérera un alcool, et c'est une réaction intramoléculaire d'attaque de cet alcool sur le cétène acétal formé par oxydation-élimination du séléniure, qui conduira à la formation d'orthoesters spirocycliques.

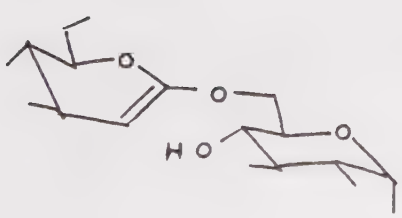
Nous avons vu dans le Châpitre III que la réaction d'un alcool sur le cétène acétal est spécifique par contrôle stéréo-électronique. Pour le vérifier dans le cas des spiro-orthoesters, nous devons synthétiser deux orthoesters isomères pour pouvoir les identifier et les comparer (Schéma 24).

Un orthoester sera issu de la glycosylation du glucal avec un alcool secondaire, puis de l'attaque du cétène acétal par un alcool primaire (Composé I).

L'autre orthoester sera formé par glycosyloxyséléniation du glucal avec un alcool primaire, puis par attaque du cétène acétal avec un alcool secondaire (Composé II).



I



II

Schema 24

6.- SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS .

Pour accéder aux composés I et II, nous avons synthétisé les glycosides 39 et 41 (Schéma 25) .

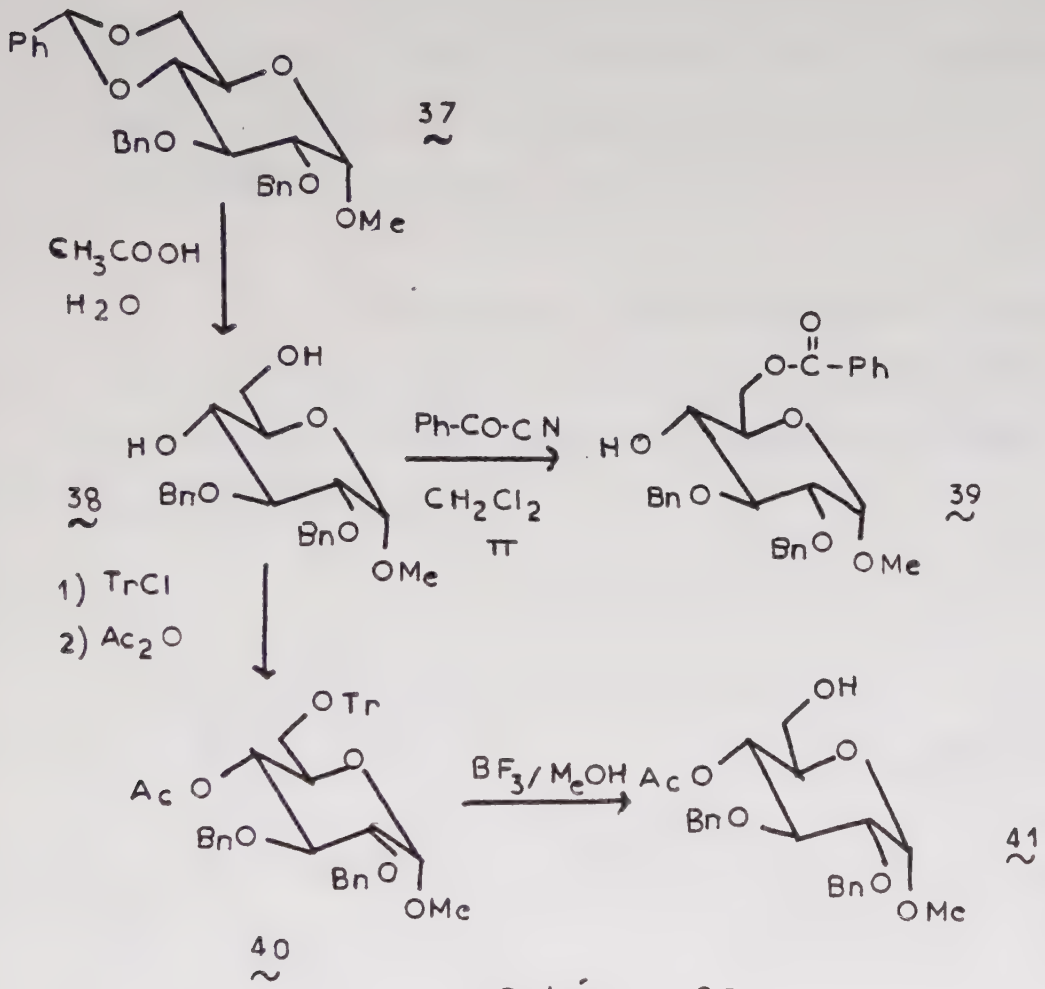


Schéma 25

Nous disposions au Laboratoire d'une bonne quantité du méthyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-benzylidène-α-D-glucopyranoside, et la synthèse sera décrite à partir de 37 .

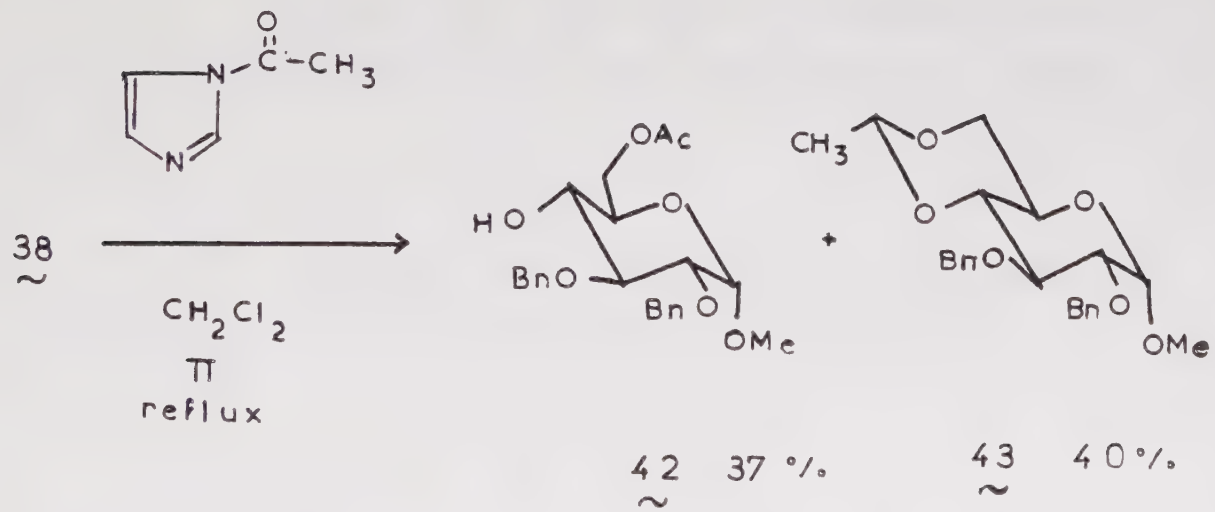
A.- SYNTHÈSE DE 39 .

Après déprotection du 4,6-benzylidène 37 par l'acide acétique

à reflux pendant deux heures, le diol cristallin[32] 38, 81 % est dissous dans du dichlorométhane et de la pyridine, et benzoylé sur son hydroxyle primaire par le cyanure de benzoyle[33]. On isole après traitement et chromatographie sur gel de silice, le composé 39[34], 90 %, cristallin .

Il était initialement prévu d'acétyler la position 6 de l'hydroxyle primaire du composé 38. L'acétyl imidazole est un agent d'acylation assez doux , et on peut s'attendre à ce qu'il acétyle sélectivement les hydroxyles primaires .

Dans notre cas, la réaction de 38 avec l'acétyl imidazole permet d'isoler le produit attendu 42, mais après addition de pyridine, on note la formation de l'éthylidène 43 (Schéma 26). Nous avons abandonné cette voie .



42 37 % 43 40 %

Schéma 26

B.- PRÉPARATION DE 41 .

Le diol 38 est tritylé par le chlorure de triphénylméthane sur hydroxyle primaire, dans la pyridine à 80° C, pendant une nuit. Il est acétylé, ensuite par l'anhydride acétique à température ambiante. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit 40 est isolé, puis détritylé par le complexe BF_3/MeOH. Après traitement, le composé 41 est obtenu avec 75 % de rendement.

7.- SYNTHÈSE D'ORTHOESTERS À PARTIR DE 39 (SCHÉMA 27).

La glycosyloxyséléniation du glucal benzylé par PhSeCl, le 39, dans l'acétonitrile en présence de collidine, permet d'isoler le mélange α,β des disaccharides 44 et 45 avec 75 % de rendement .

C'est après la débenzoylation du mélange par le méthylate de sodium dans le méthanol anhydre, qu'on peut séparer les glycosides α et β .

Le composé 46 est obtenu avec 62 % de rendement, le composé 47 avec 10 % de rendement, à partir du 6-benzoate 39.

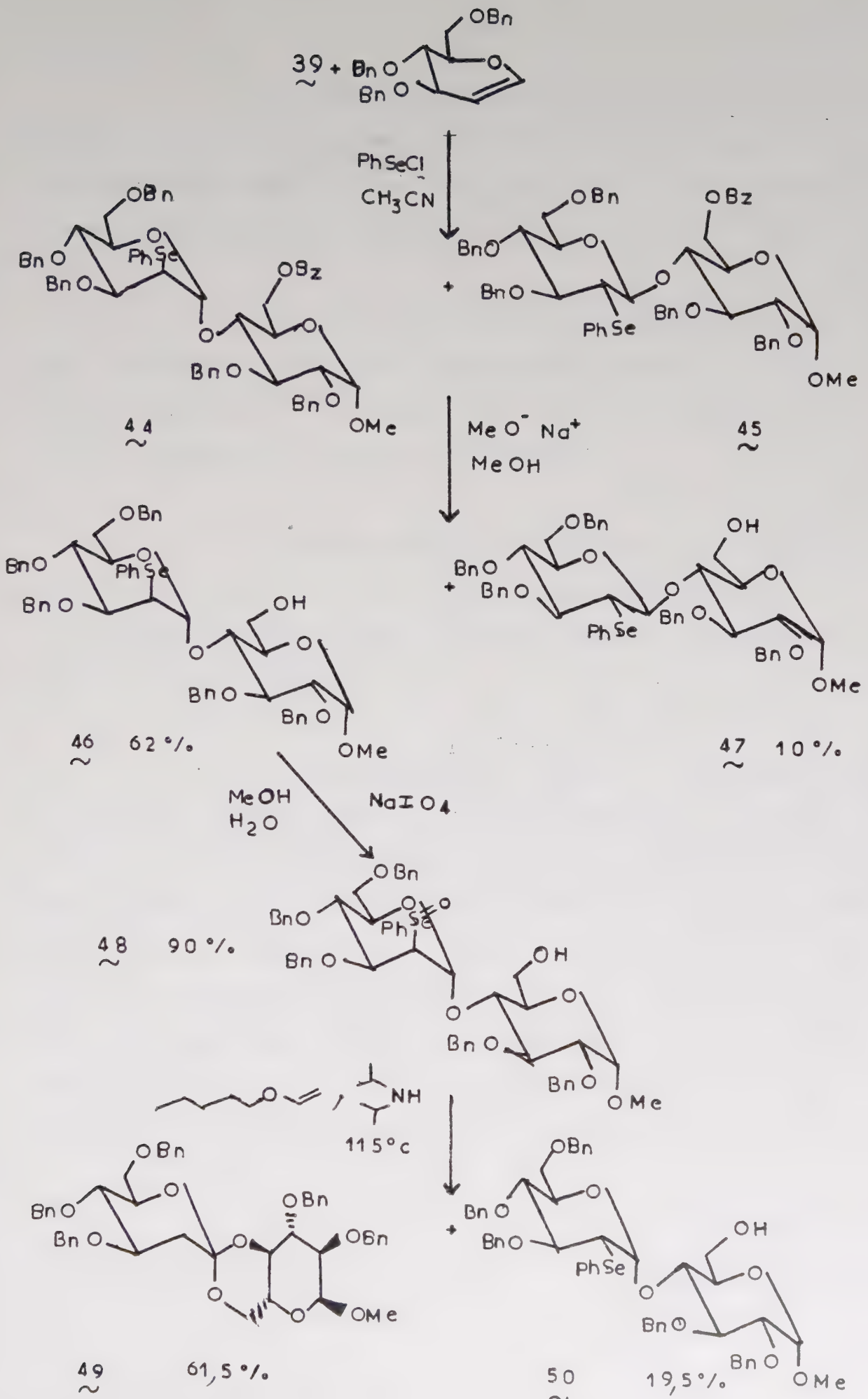

39 + BnO BnO OBn
PhSeCl
CH3CN
44
45
MeO⁻ Na⁺
MeOH
46 62 %
47 10 %
MeOH
H2O
NaIO4
48 90 %
115°c
49 61,5 %
50 19,5 %

Schéma 27

Le composé 46 est ensuite oxydé par le métaperiodate de sodium et donne 48 sous forme de deux isomères qui comme dans le cas des sélénoxides des méthyl 30 et éthyl 34 glycosides sont séparables par chromatographie sur gel de silice .

Pour les raisons expliquées précédemment en ce qui concerne les réactions parasites des éliminations de sélénoxides, nous avons utilisé le système de solvant pentyl vinyl éther, diisopropylamine, pour conduire les réactions de formation d'orthoesters.

Dans ces conditions, l'élimination du sélénoxide 47 pendant 1 h 30 à 115 ° C, permet d'isoler après chromatographie sur gel de silice l'orthoester 49 avec 61,5 % de rendement et le composé 50 avec 19,5 % de rendement.

Les deux composés 49 et 50 sont les deux seuls produits de la réaction. La structure de 49 a été établie par r.m.n. . L'absence de signal d'un proton anomérique et la présence des signaux 2'-désoxy nous confirment sa structure d'orthoester. Aucune trace d'un produit isomère de 49 n'a pu être isolée . La réaction est donc spécifique et nous pouvons proposer une stéréochimie 1R pour 49. En effet, si la réaction est spécifique, c'est que suivant la règle du contrôle stéréoélectronique, l'alcool primaire attaquant le cétène acétal formé par élimination, s'est présenté par la face α du cycle, pour former une liaison carbone-oxygène axiale.

Toutefois, le rendement de la réaction est affaibli par une réaction parasite qui conduit à la formation de 50, épimère de 46 .

Sa formation n'est pas complètement élucidée, mais nous proposons le même mécanisme réactionnel que celui du Schéma 21.

C'est le proton en α du sélénium qui serait arraché, conduisant à un intermédiaire ionique par la réaction de **PUMMERER**.Un dérivé de l'acide phénylsélénénique, peut-être sous la forme peroxyde ou peracide, fournissant un ion hydrure, reduirait ensuite la molécule pour donner 50.

Les premiers essais d'élimination du sélénoxide 48 ont d'abord été menés au reflux du toluène. Dans ces conditions, l'ortho-ester 49 ne se forme qu'avec 40 % de rendement, tandis que le composé 50 est isolé avec 33 % de rendement .

La technique qui consiste à utiliser le pentyl vinyl éther en présence de diisopropylamine a donc amélioré ces résultats, par capture de l'acide phénylsélénénique et de ses dérivés (PhSeOH, $PhSeO_2H$). C'est ce qui nous porte à croire que PhSeOH est responsable de la formation de 50 .

8.- SYNTHÈSE D'ORTHOESTERS À PARTIR DE 41 (SCHÉMA 28).

La glycosyloxyséléniation du glucal benzylé par PhSeCl et 41 dans l'acétonitrile et la collidine fournit les disaccharides α , 51 (82 %) et β 57 (7%) qu'on sépare sur colonne de gel de silice. La désacétylation de 51 par le méthylate de sodium dans le méthanol anhydre, permet d'isoler le glycoside 53 (95 %) qu'on oxyde par le métaperiodate

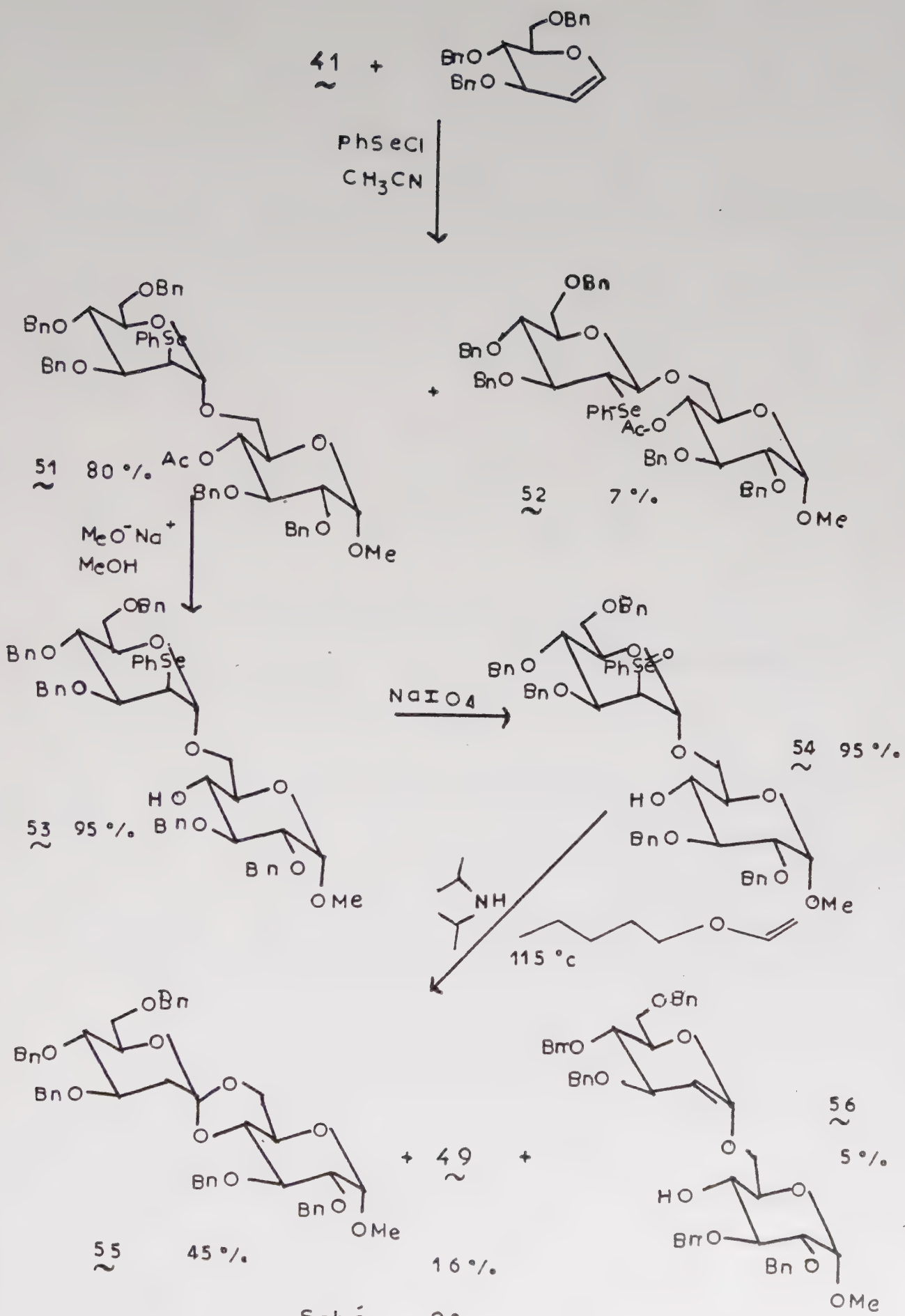

41 +
PhSeCl
CH3CN
51 80 %
52 7 %
MeO⁻Na⁺
MeOH
53 95 %
NaIO4
54 95 %
NH
115 °c
55 45 %
+ 49 +
56 5 %
16 %

Schéma 28

de sodium.

Les isomères du sélénoxides 54 isolés avec 95 % de rendement, sont séparables par cristallisation dans le mélange méthanol-eau. Un isomère est sirupeux, l'autre cristallin se décompose à 166° C. C'est sur le mélange des deux diastéréoisomères que nous avons conduit leur élimination dans le pentyl vinyl éther, accompagné de diisopropylamine.

Après trois heures de reflux, on isole par chromatographie sur gel de silice, trois produits : 55;56 et 49.

Le composé 56, épimère de 53, isolé avec 5 % de rendement, est certainement issu de la réaction de PUMMERER décrite précédemment .

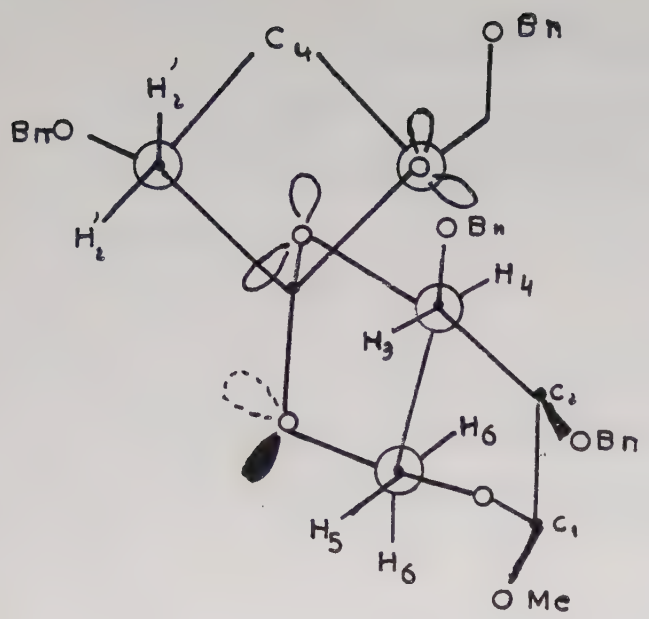
Cette fois, ce sont deux produits de structure orthoester que nous isolons. L'orthoester 55 est obtenu avec 45 % de rendement. Sa structure établie par r.m.n., dont les signaux caractéristiques sont légèrement différents de ceux observés pour 49 formé avec 16% de rendement, nous indique que la réaction fournit les deux isomères .

Comme nous connaissons déjà le produit 49, obtenu par une réaction spécifique, nous proposons une stéréochimie (S) sur le carbone anomérique de 55. La réaction d'attaque de l'alcool secondaire n'est donc pas spécifique. Dans notre cas, elle est seulement sélective, avec quand même la préférence pour la formation axiale de la nouvelle liaison carbone-oxygène, par contrôle stéréoélectronique.

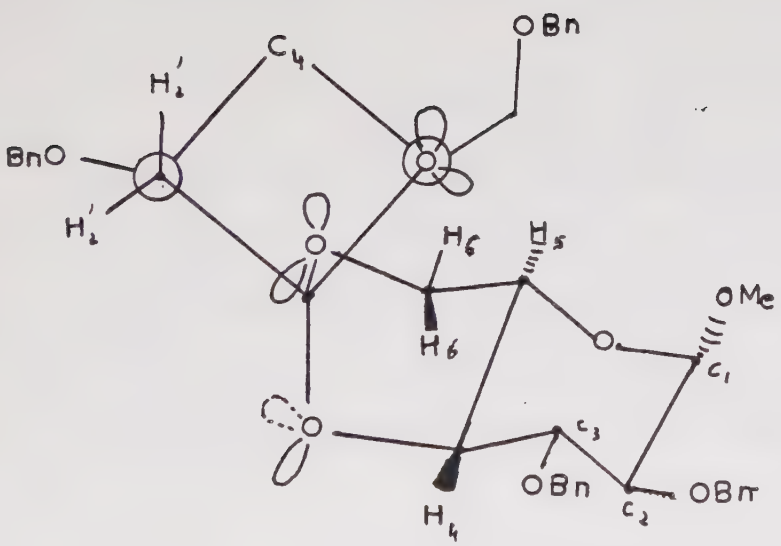
9.- DISCUSSION SUR LA FORMATION DES ORTHOESTERS 49 ET 55 .

A partir du sélénoxide 54, la règle du contrôle stéréoélectronique fait intervenir un changement de configuration du cycle pyranosylidène pour accéder à 49. En effet, l'attaque de l'hydroxyle secondaire par la face β du cycle du cétène acétal, conduit à une conformation bateau intermédiaire de la première unité glucose (Schéma 17).

Nous avons réalisé une étude conformationnelle sur des modèles moléculaires pour les orthoesters 49 et 55 : Les cycles intermédiaires 1-3-dioxanne adoptent une conformation chaise ou bateau en tenant compte, dans l'orientation qu'on donne aux liaisons carbone-oxygène du système spiro-cétalique, des effets anomères et exoanomères[9]. De cette façon, la forme la plus stable du conformère envisagé est obtenue quand le maximum d'orbitales libres des oxygènes de la fonction orthoesters sont antipériplanaires au maximum de liaisons carbone-oxygène (Schéma 29).



49 : CYCLE 1-3-DIOXANNE
EN CONFORMATION CHAISE



55 : CYCLE 1-3-DIOXANNE EN CONFORMATION BATEAU .

Schéma 29

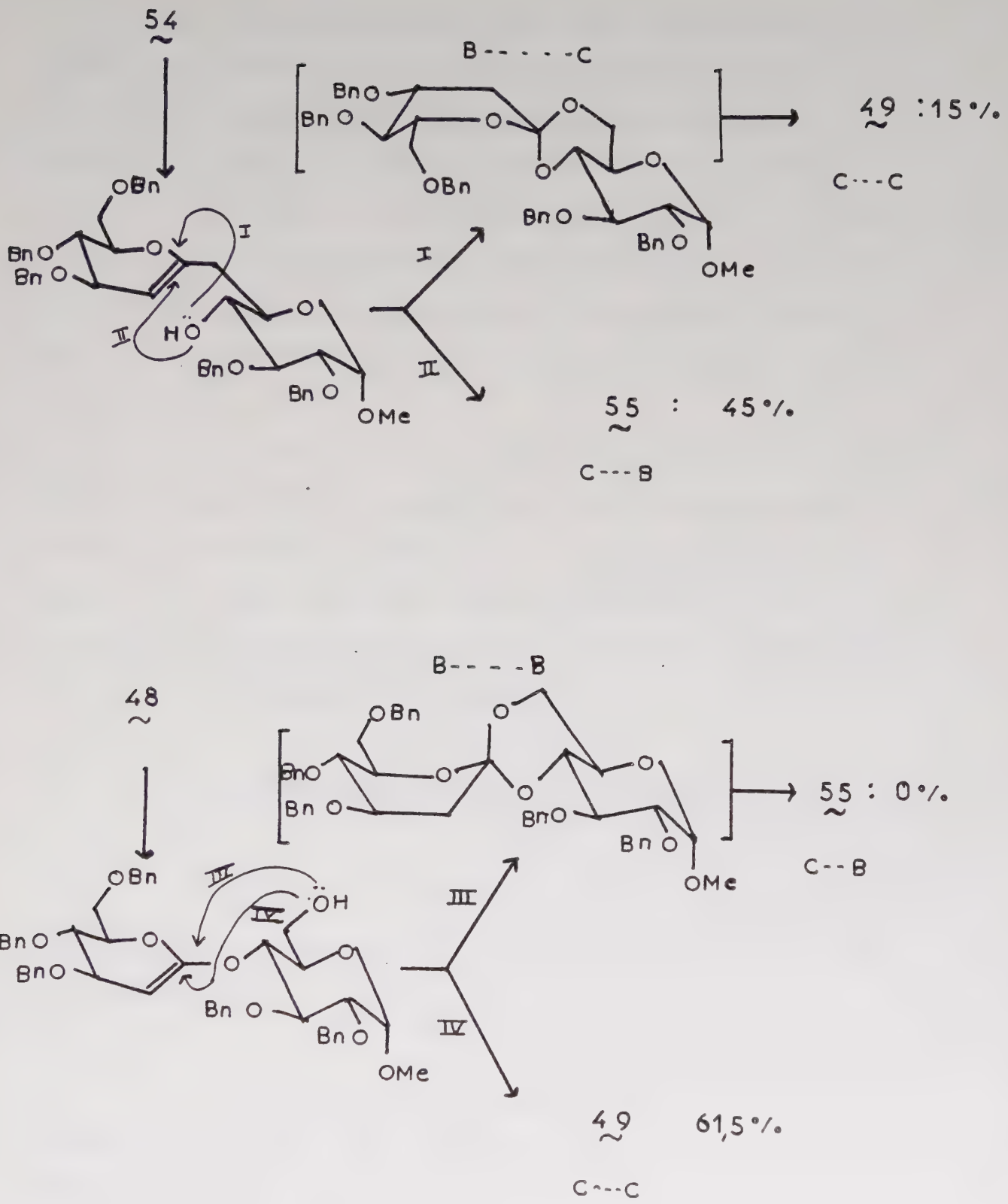
Le cycle 1-3-dioxanne de 49 est le plus stable sous une forme chaise, car il possède dans cette conformation cinq orbitales libres d'oxygènes, orientées antipériplanairement aux liaisons carbone-oxygène.

De plus le cycle s'oriente vers l'espace de l'oxygène du cycle pyranosylidène, évitant les interactions très défavorables qu'il y aurait en conformation bateau .

Par contre, le conformère le plus favorable pour le cycle 1-3-dioxanne de 55 est sous forme bateau . Cinq orbitales libres d'oxygène sont correctement orientées sous cette forme, et les interactions stériques avec le C-2 sont inexistantes. La conformation chaise ne conduit pas, suivant ces considérations, à un conformère stable.

En résumé (Schéma 30) à partir de 54 par attaque de l'alcool par la face β du cycle on obtient l'orthoester 49 par changement de configuration d'une unité glucose initialement chaise, pour donner l'enchaînement de configuration, bâteau-chaise puis chaise chaise (Voie I) . On obtient également l'orthoester 55, avec un cycle intermédiaire bateau, par attaque de l'alcool par la face α du cycle., (Voie II).

(Voie IV): à partir de 48 on obtient l'orthoester 49 directement avec un cycle intermédiaire chaise .



C : conformation chaise

B : " bateau

Schéma 30

On conçoit dans ces conditions que la formation de 55 à partir de 48 est impossible car elle impliquerait la formation d'un intermédiaire qui aurait deux cycles de conformation bateau par la voie III . La réaction dans ce cas est spécifique car l'intermédiaire formé donne directement une conformation chaise au cycle 1-3-dioxanne. Dans le cas de l'élimination de 54, il ya compétition entre la formation de deux intermédiaires qui donnent chacun une conformation bateau, soit sur le cycle pyranosylidène, soit sur le cycle 1-3-dioxanne.

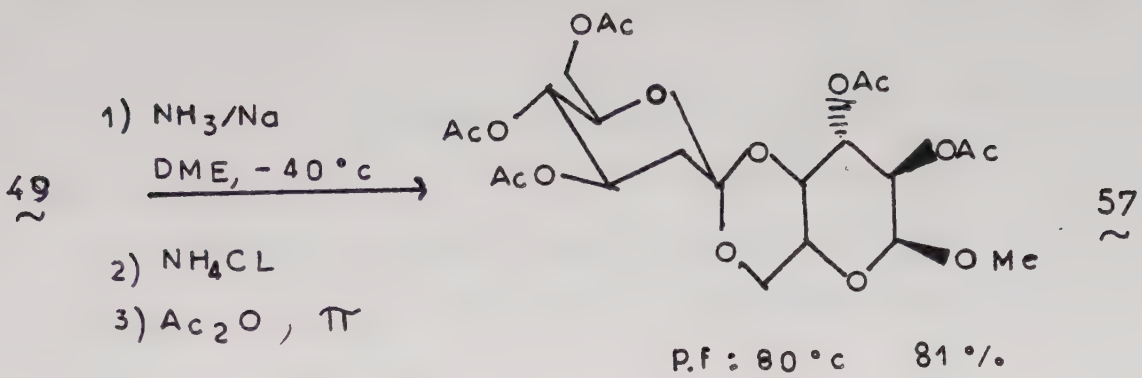
C'est pourquoi, la réaction n'est que sélective. La différence d'énergie des deux intermédiaires n'est pas suffisante pour écarter la possibilité de formation de l'orthoester 49 issu de l'attaque de l'alcool par la face β du cycle du cétène acétal, toutefois, le processus le plus défavorable est celui du passage de la première unité glucose , de la forme chaise à la forme bateau .

10.- CONFIGURATION ABSOLUE DES ORTHOESTERS 49 ET 55 .

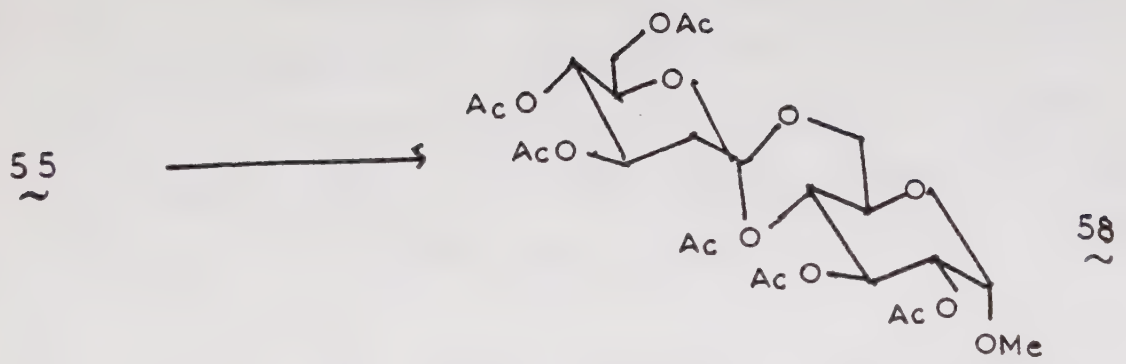
Pour valider la discussion précédente, nous avons fait réaliser un diagramme de rayons X d'un orthoester, au laboratoire de Madame GILLIER .

Les orthoesters benzylés sont sirupeux. Nous les avons débenzylé par le sodium dans l'ammoniaque liquide en présence de diméthoxy éthane[36]. Après neutralisation du milieu par le chlorure d'ammonium, et évaporation de l'ammoniaque, les produits sont directement acétylés par l'anhydride acétique dans la pyridine. On récupère, après

purification sur colonne de gel de silice, les orthoesters acétylés 57 et 58 cristallins (Schéma 31).



P.f : 80°c 81 %



P.f : 156°c 83 %

Schéma 31

Nous avons tenté de débenzyler les orthoesters 49 et 55 par hydrogénation catalytique, mais, il semble qu'au stade hydroxylé les produits soient instable et s'hydrolysent. C'est pourquoi nous

avons préféré la méthode de débenzylation dans l'ammoniaque par le sodium, suivie de l'acétylation. C'est l'isomère 58 qui a été soumis à la diffraction des rayons X, car sa structure cristalline se prêtait mieux à l'expérience que celle du composé 57.

Le diagramme de rayons X que nous a fournit Madame Gillier, nous a révélé que la structure proposée pour 58 est correcte.

Sa configuration est 1(S), c'est à dire que la liaison carbone-oxygène secondaire est axiale. D'autre part, la conformation du cycle 1-3-dioxanne est bien bateau .

L'isomère 57 possède donc la configuration 1(R). Pour cet isomère, l'examen du spectre r.m.n. à haut champ (400 MHz), montre que la conformation du cycle intermédiaire est chaise. En effet, on relève les constantes de couplage entre H-6 et H-5, H-6' et H-5 caractéristiques de cette conformation : $J_{5-6'}$ 5,0Hz et J_{5-6} 10Hz. Cela signifie que H-5 et H-6 sont en relation transdiaxiale, et que H-5 et H-6' sont le premier axial, le deuxième équatorial .

II.- SYNTHÈSE D'ORTHOESTERS SPIROCYCLIQUES PAR D'AUTRES MÉTHODES .

L'accès au motif orthoesters spirocycliques a été abordé par DESCOTES et YOSHIMURA (Schéma 32).

DESCOTES[37] réalise une cyclisation photochimique d'hydroxyalkyl glycosides en présence d'iode et d'oxyde de mercure .

Il isole ainsi des spiroorthoesters .

YOSHIMURA[38a] condense des α-diols, en milieu acide, sur une lactone de sucre, puis plus récemment[38c], condense la même lactone sur des éthers silylés d'α-diols en présence de trifluorométhane-sulfonate triméthylsilyle{$(CF_3-SO_2-O-Si(CH_3)_3$}.

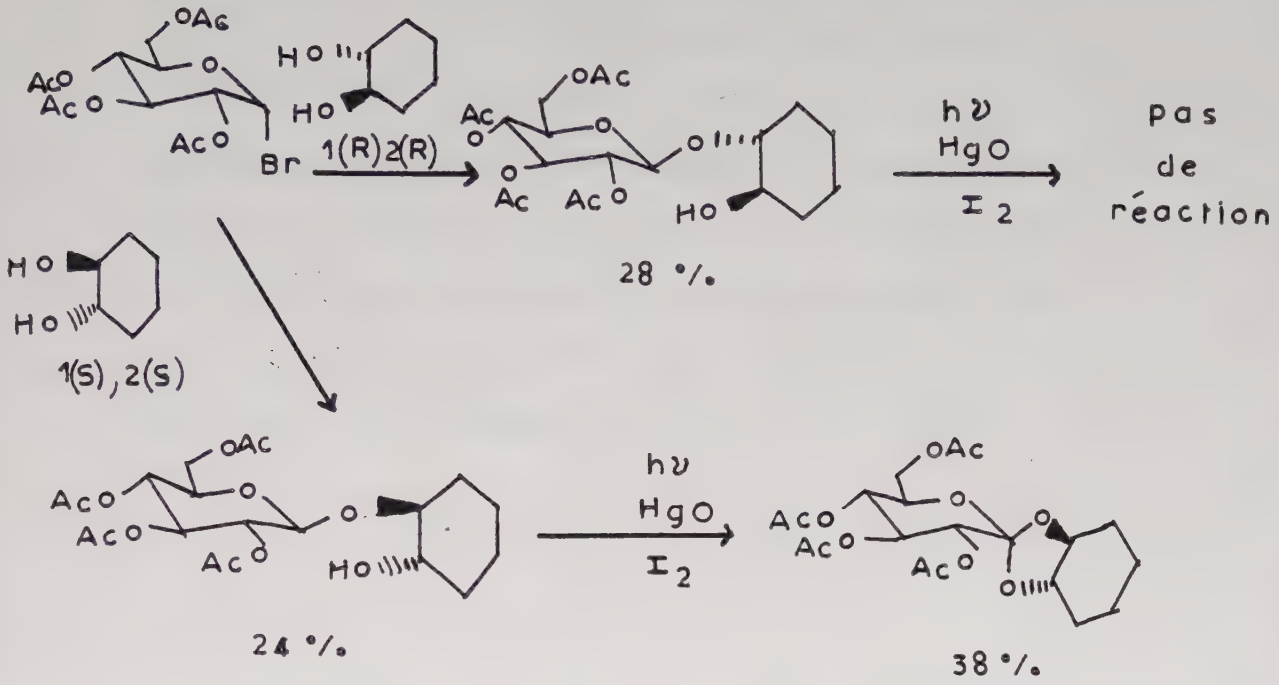
DESCOTE a mis en évidence le problème de la spécificité de la cyclisation photochimique : suivant la stéréochimie des diols considérés, il y a ou il n'y a pas de formation d'orthoester. Seule la condensation avec le cyclohexane diol 1 (S), 2(S) trans permet d'obtenir le système spirocyclique .

La cyclisation photochimique met en jeu un processus radiculaire . On peut rapprocher le mécanisme de formation photochimique des orthoesters, de celui de l'oxydation par l'ozone des β et α-méthyl glycosides[24]. DESLONGCHAMPS rappelle que le processus d'oxydation est contrôlé électroniquement par les orbitales libres des oxygènes situés de façon antipériplanaire à la liaison carbone-oxygène qui va se former . Il en est sans doute de même dans le cas de DESCOTES .

YOSHIMURA, dans l'exemple du Schéma 32 synthétise un orthoester semblable au produit 49 que nous avons isolé .

La réaction de YOSHIMURA fournit un seul composé

avec 20 % de rendement. Sans donner de configuration absolue, YOSHIMURA explique[38b] que la spécificité de la réaction est dûe



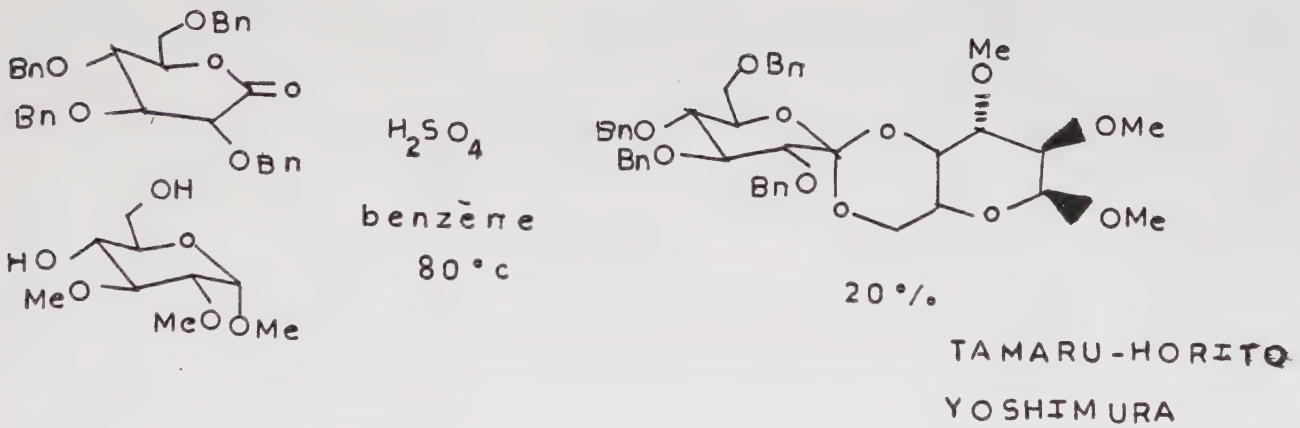


Schéma 32

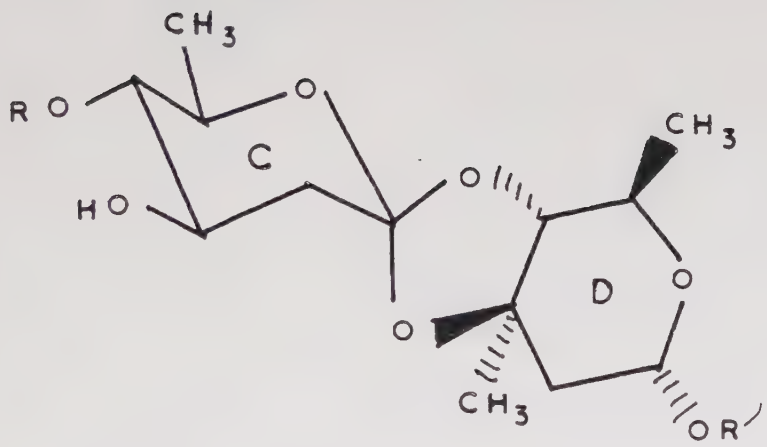
à ce que le produit isolé est l'isomère le plus stable, par rapport à l'autre composé possible, car l'encombrement stérique y est minimum. Le cycle 1-3-dioxanne s'oriente vers le côté de l'oxygène du cycle pyranosylidène .

Ces résultats concordent avec nos observations .

Les méthodes développées par DESCOTES et YOSHIMURA conduisent à former des orthoesters oxygénés en position 2 du cycle pyranosylidène. Nous avons mis au point une voie d'accès au motif 2 -désoxy pyranosylidène . Les deux structures sont présentes dans les molécules du groupe des orthosomycines et pour ce qui nous concerne, c'est la liaison qui joint les cycles C-D (Schéma 22) qui retient notre attention. Le cycle C est 2-désoxy .

CONCLUSION : APPROCHE DE LA SYNTHÈSE DU FRAGMENT C-D CONSTITUTIF DE L'EVERNINOMYCINE D.

La structure des évernninomycines était mal connue, du moins en ce qui concerne la stéréochimie du carbone 3 du cycle C (Schéma 33).



les évernınomycines cycles C-D

Schéma 33

L'hydrolyse totale de l'éverninomycine D[39] conduit au produit I, puis à la γ -caprolactone II issue du cycle C. L'acétylation de cette lactone donne le composé III (Schéma 34).

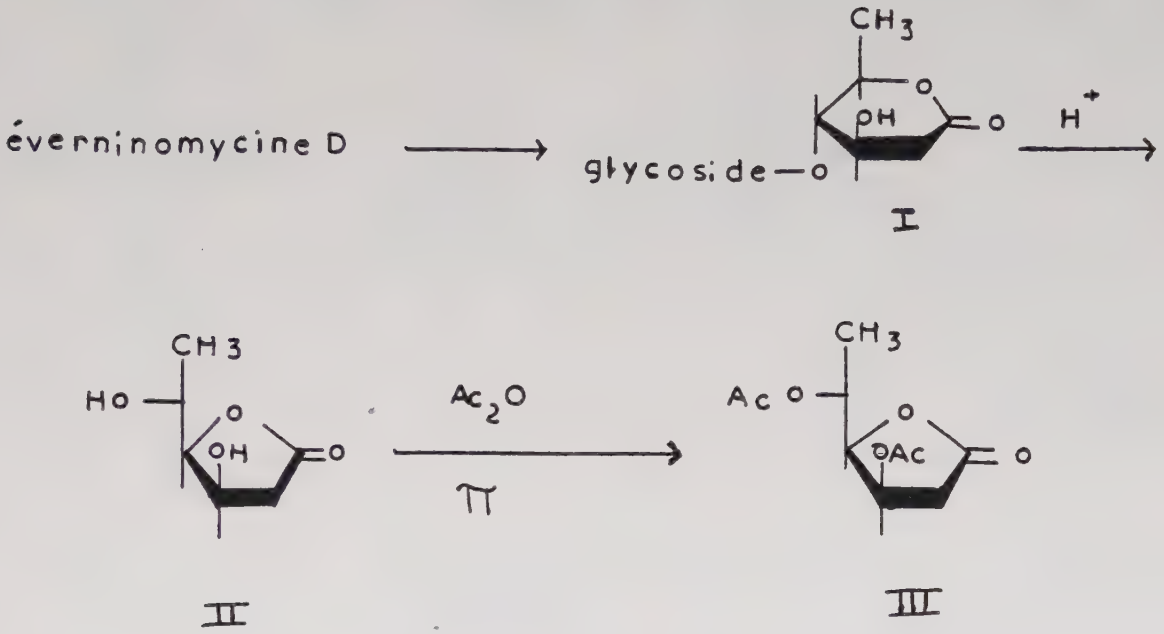


Schéma 34

Sur des considérations de r.m.n., GANGULY et col.[39] ont attribué au produit III résultant du cycle C, une structure D-ribo. Cela signifie que l'hydroxyle de la position 3 du cycle C serait axial .

La lactone III, a été comparée par OLLIS[16] a un produit d'hydrolyse de l'avilamycine (autre molécule du groupe des orthosomycines) mais sans précision de structure. Finalement, PEDERSEN[40] a montré que la structure de la lactone III était D-arabino et non ribo, par comparaison avec la lactone acétylée III synthétique . L'hydroxyle porté par le carbone 3 est donc équatorial et le cycle C est sous la forme 2-désoxy-D-arabino hexopyranose. C'est précisément

cette structure que notre méthode permet de synthétiser .

Nous avons alors envisagé le Schéma de synthèse suivant (Schéma 35) .

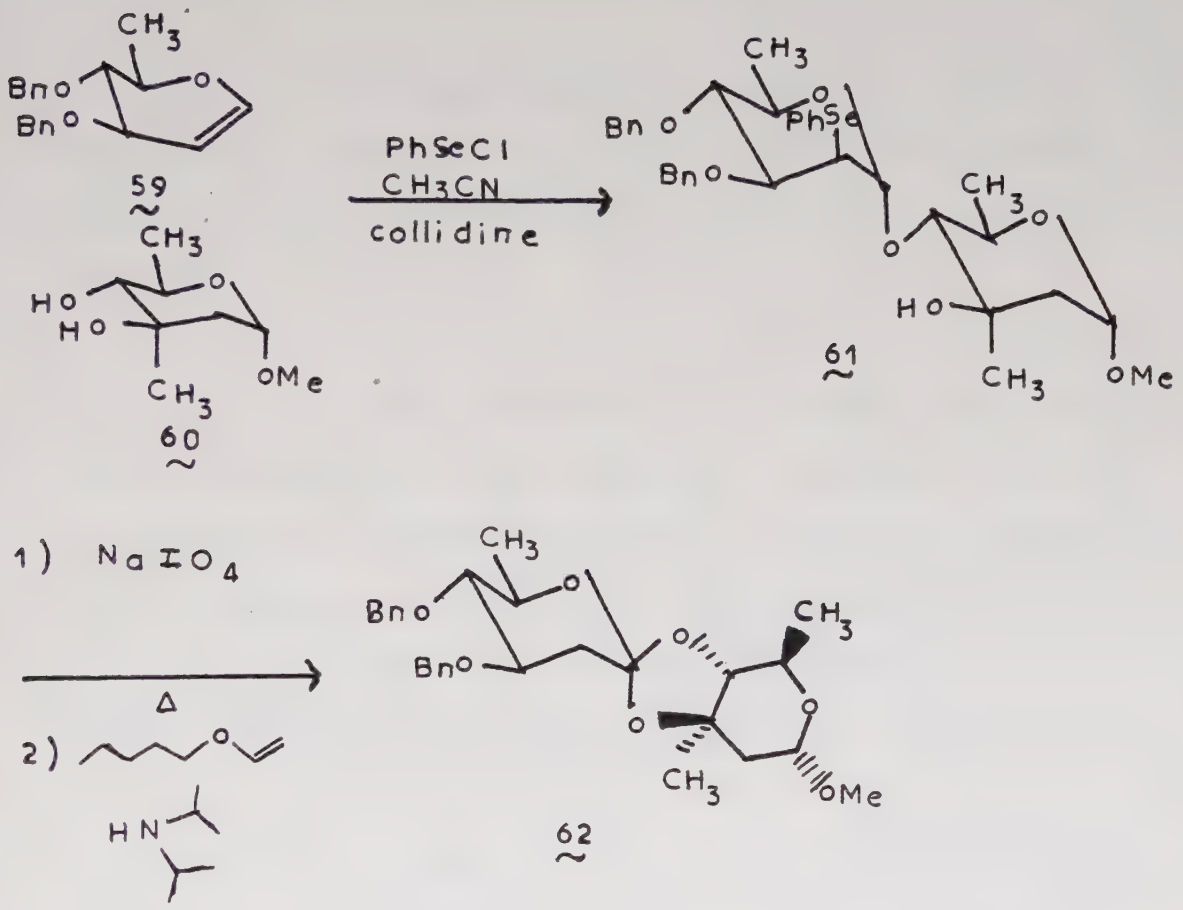


Schéma 35

La glycosyloxyséléniation du D-rhamnal benzylé 59 par PhSeCl et le diol 60 nous fournira le disaccharide 61. Le fait que

les alcools tertiaires soient peu réactifs , nous dispense de le protéger, pendant la glycosylation . L'oxydation de 61 suivie de son élimination devra nous conduire ensuite à l'orthoester 62, par attaque de l'hydroxyle tertiaire sur le cétène acétal formé .

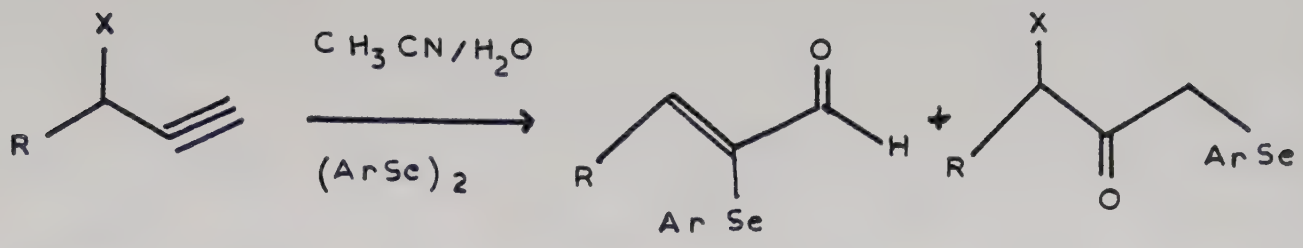
Les expériences de glycosylation du rhamnal benzylé sont en cours . Malheureusement, la réactivité de l'intermédiaire sélénié du rhamnal, semble être faible vis-à-vis de l'alcool secondaire du diol 60 .

Nous avons réalisé alors, la même réaction de glycosylation, mais avec le glucal benzylé 6 à la place du rhamnal 59. Le disaccharide α, sélénié, correspondant a été obtenu cristallin avec 63% de rendement . La réactivité de l'alcool secondaire du diol 59 n'est donc pas en cause . De plus, nous avons vérifié ainsi que l'alcool tertiaire de 60 n'intervenait pas dans la réaction .

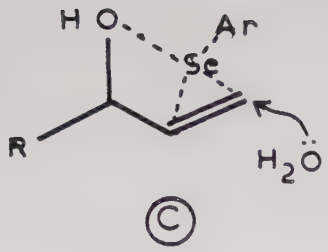
Il semble donc que le fait d'utiliser le rhamnal, composé 6-désoxy, inactive l'intermédiaire sélénié en le privant de l'assistance de l'oxygène.

Une observation du même type à récemment été faite[41] (Schéma 36).

L'hydroxylation électrochimique d'une triple liaison par le para-chlorophényl-diséléniure et l'eau conduit aux deux produits (A) et (B) suivant la nature du groupement X .



Ⓐ Ⓑ



Ⓒ

	Ⓐ	Ⓑ
X = OH	81 %	0
X = H	0	33 %

Schéma 36

Si α = OH, le produit (A) formé résulte de l'addition de $(Ar-Se)_2$ sur la triple liaison, donnant un intermédiaire séléniranium (C) stabilisé par l'hydroxyle .

Par contre, si X = H, l'assistance de l'oxygène ne peut plus orienter la réaction vers (A), et c'est le produit (B) qui se forme, selon la règle de MARKOWNIKOFF.

On peut envisager , dans notre cas la formation d'un intermédiaire du type (D) (Schéma 37).

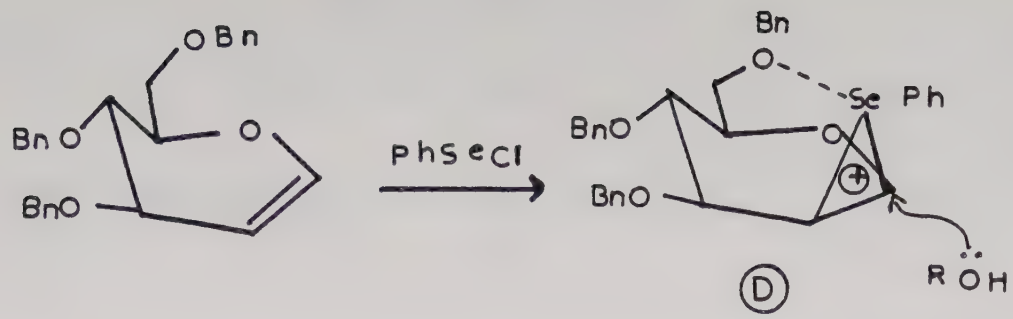


Schéma 37

Après l'addition de PhSeCl sur le glucal benzylé, l'oxygène de la position 6, peut stabiliser l'ion intermédiaire(D) et l'activer vis-à-vis d'un alcool .

Nous avons effectué des réactions de glycosyloxysélénation du rhamnal benzylé 59 dans les mêmes conditions et avec les alcools monosaccharidiques utilisés dans le Chapitre I. Il ne fait pas de doute que la réaction de formation des disaccharides α est plus lente .

Les oxygènes semblent jouer un rôle d'assistance important qu'il faudra confirmer par une étude systématique de cette réaction avec différents glycals. Toutefois, il nous est quand même possible d'étudier la réaction d'oxydation-élimination du disaccharide 61, puisque son homologue oxygéné en position 6, a été synthétisé . Ces expériences sont en cours .

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS GÉNÉRALES.

Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire avec un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires optiques sont déterminés à température ambiante au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres infra-rouge sont enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Jouan-Jasco IR-A- I, les spectres R.M.N. du proton sur un spectromètre Perkin-Elmer R-32 (90 MHz) . Les déplacements chimiques δ sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet).

L'homogénéité des composés préparés est contrôlée par chromatographie sur plaque d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck (HF 254) , (épaisseur 0,2 mm) , révélées par vaporisation d'une solution alcoolique à 50 % d'acide sulfurique concentrée, et chauffage par un épiradiateur. Les chromatographies sur colonne sont faites avec du gel de silice Merck (0,063-0,200 mm). Les analyses élémentaires sont effectuées par le Service Central de Micro-Analyse du Centre de la Recherche Scientifique (69390, Vernaison).

Les expériences qui demandent des conditions anhydres sont réalisées avec du matériel préalablement séché à l'étuve pendant deux heures à 150 ° C.

CHAPITRE I.-

SYNTHÈSE DE GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

- 6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose 9 .

- 6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose 12 .

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-glucopyranose 8 .

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranose 7 .

Le glucal benzylé 6 [11] (460 mg, 1 eq.) est dissous dans 0,6 ml d'acétonitrile anhydre et refroidi à 0° C. On ajoute sous argon le chlorure de phénylsélénényle (317 mg, 1,5 eq.) solide, et le mélange est agité 5 minutes . Pendant ce temps, une solution de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène galactose [10] (0,7 eq., 190 mg) et de *sym.*-collidine (1,5 eq., 0,22 ml) est préparé dans l'acétonitrile (0,4 ml). La deuxième solution est injectée à la première à 0° C. Le mélange jaunit et s'épaissit. L'agitation magnétique est maintenue deux jours à température ambiante . La réaction est suivie en c.c.m. dans le mélange hexane-acétate d'éthyle (2:1,v/v). Le traitement standart consiste à diluer la solution avec du dichlorométhane , laver ensuite à l'eau glacée, puis à l'eau glacée acidulée au moyen d'acide chlorhydrique 1 M jusqu'à ce que le Ph de la solution aqueuse soit légèrement acide . La phase organique est relavée avec de l'eau glacée, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium . La solution de dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée .

Le résidu sirupeux (940 mg) est chromatographié sur colonne de gel de silice dans le système de solvant toluène-éther diéthylique (15:1,v/v) et 1%.de triéthylamine. On récupère ainsi les produits de la réaction :

Composé 9 ; 510 mg, 84 %, sirupeux. $\{\alpha\}_D^{20}$ + 1,5° (c, 0,99, $CHCl_3$); r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,3 (12H,t, CH_3), 3,65,(H_2'), 4,25 (1H,q,H_2, J_{2-1}5Hz.; J_{2-3} 3Hz), 5,2 (1H,d, H_1' , $J_{1'-2'}$ 2Hz), 5,47 (1H,d,H_1, J_{1-2} 5Hz), 7,25 (18 H m, H aromatiques; 7,6 (2H,m,H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Dans un autre solvant, on a les caractéristiques r.m.n. (90 MHz, benzène-d_6, $CDCl_3$) : δ 4,3 (H_2' , q, $J_{2'-1'}$, 2Hz, $J_{2'-3'}$,4,5 Hz).

Anal.Calc. pour $C_{45}H_{52}O_{10}Se$: C, 64,97; H, 6,30. Trouvé : C, 64,70; H,6,31.

Composé 12 : mousse (70 mg, 11 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ -33,5°, (c, 0,82, $CHCl_3$); r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,3 (12H,t, CH_3); 3,16 (1H,q,H_2' ; $J_{2'-1'}$,9Hz, $J_{2'-3'}$,11Hz); 4,44 (H_1',d, $J_{1'-2'}$ 9Hz), 5,50 (1H,d,H_1, J_{1-2}5Hz), 7,3 (18H,m, H aromatiques ; 7,6 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{45}H_{52}O_{10}Se$: C, 64,97; H, 6,30. Trouvé : C, 64,68; H, 6,09.

Composé 8 : 70 mg qui cristallise dans le mélange acétate d'éthyle-hexane, Pf : 104° C, $\{\alpha\}_D^{20}$ -27° (c, 0,96, $CHCl_3$); r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,30 (1H,q, H_2, J_{1-2}3Hz, J_{2-3} 11 Hz); 4,08 (1H,q,H_3,J_{2-3}11 Hz, J_{3-4}9Hz); 5,43 (1H,d,H_1,J_{1-2}3Hz);7,3 (18H,m,H aromatiques), 7,65 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{33}H_{34}O_5Se$: C, 67,22; H, 5,81. Trouvé : C, 67,27; H,5,66 .

Composé 7 : sirop (60 mg), $\{\alpha\}_D^{20}$ -30° (c, 0,96, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,65 (H_2), 4,2 (1H,q,H_3, J_{3-2} 4,5 Hz, J_{3-4} 8,5Hz), 5,54 (1H,d,H_1, J_{1-2} 2Hz), 7,3 (18H,m, H aromatiques), 7,65 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé.

Anal.Calc. pour $C_{33}H_{34}O_5Se$: C, 67,22; H, 5,81. Trouvé : C, 67,22; H, 5,80.

- 3-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranosyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 10 .

- 3-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranosyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 13 .

Le glucal benzylé 6 (304 mg, 1 eq.) est dissous dans 0,5 ml d'acétonitrile anhydre, sous argon. Le chlorure de phénylsélénényle (210 mg, 1,5 eq.) est ajouté à 0° C. La réaction est laissée 5 minutes sous agitation magnétique et une solution de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène glucose [10] (125 mg, 0,7 eq.) de *sym*-collidine (0,15 ml, 1,5 eq.) dans 0,4 ml d'acétonitrile est injectée à la première . L'agitation magnétique est maintenue deux jours. Le traitement habituel donne 630 mg d'un sirop coloré . Les produits de la réaction sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant hexane-acétate d'éthyle (6:1,v/v) et 1% de triéthylamine .

Le composé 10 : est un sirop (275 mg, 69 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 16° (c, 0,94, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,2 (12H,q,CH_3), 3,3 (H_2'), 4,6 (H_2, J_{1-2} 4Hz), 5,36 (1H,d, H_1', $J_{1'-2'}$ 2Hz), 5,79 (1H,d,H_1, J_{1-2} 4Hz), 7,25 (18H,m,H aromatiques), 7,6 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal. Calc. pour $C_{45}H_{52}O_{10}Se$: C, 64,97; H, 6,30. Trouvé : C, 65,00; H, 6,11.

Le composé 13 : est un sirop (23 mg, 5,7 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ -25° (c, 1,25, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,3 (12H, q, CH_3), 3,11 (1H,t, H_2' , $J_{2'-1'}$ 9Hz, $J_{2'-3'}$ 9Hz), 4,56 (d, H_1', $J_{1'-2'}$ 9Hz), 5,65 (1H,d,H_1, J_{1-2} 4Hz), 7,3 (18H,m,H aromatiques), 7,55 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé.

Anal.Calc. pour $C_{45}H_{52}O_{10}Se$: C, 64,97; H, 6,30. Trouvé : C, 65,44; H, 6,34.

- Benzyl-2-acétamido-3,6-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranosyl)-2-désoxy-α-D-glucopyranoside 11 .

- Benzyl-2-acétamido-3,6-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-α-D-glucopyranoside 14 .

Comme précédemment, le chlorure de phénylsélénényle 1,5 eq.) est ajouté à 0° à une solution de glucal benzylé 6 (275 mg, 1 eq.) dissous dans 0,4 ml d'acétonitrile . Une solution de benzyl-2-acétamido-3,6-di-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranoside[14] (200 mg, 0,7 eq.), de collidine (0,13 ml, 1,5 eq.) dans l'acétonitrile (0,2 ml) est ajoutée au glucal activé à 0° C sous argon . Le mélange est laissé deux jours à température ordinaire sous agitation magnétique. Après traitement, le résidu sirupeux (670 mg) est chromatographié sur une colonne de gel de silice qui permet de récupérer dans le mélange dichlorométhane-acétone (12:1,v/v) et 1 %,de triéthylamine, les produits suivants :

Composé 11 : sirop (265 mg, 61 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 74° (c, 0,92, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,6 (3H,s, CH_3 de l'acétamido), 3,7 (H_2'), 5,22 (1H,d,N-H, J_{NH-H-2} 9,6 Hz), 5,51 (1H,d,H'-1, $J_{1'-2'}$ 2Hz), 7,25 (33H,m, H aromatiques), 7,45 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le

reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{62}H_{65}O_{10}NSe$: C, 70,04; H, 6,16. Trouvé : C, 70,05; H, 6,04.

Le composé 14 : cristallise dans le mélange acétate d'éthyle-hexane (35 mg, 8 %) p.f.11 6 ° C , $\{\alpha\}_D^{20}$ + 24° (c, 0,91 $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,67 (3H,s, CH_3 acétamido), 3,25 (1H,q,H'-2), 4,15 (1H,t, H-2, J_{NH-2} 9Hz), 7,25 (33H,m, H aromatiques), 7,55 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal. Calc. pour $C_{62}H_{65}O_{10}N\,Se$: C, 70,04; H, 6,16. Trouvé : C, 69,96; H, 6,36.

- Méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranoside 15 .-

- Méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranoside 17 .-

Sous argon, le glucal benzylé 6 (1,5 g) est dissous dans 3 ml d'acétonitrile . Le chlorure de phénylsélénényle est ajouté à 0° C, le mélange est laissé 5 minutes sous agitation . On ajoute alors une solution de méthanol anhydre (0,73 ml, 5 eq.) dans la collidine (0,71 ml) au mélange précédent . L'agitation magnétique est maintenue à 20° C pendant une nuit et le traitement habituel donne un sirop coloré (1,95 g) qu'on purifie sur colonne de gel de silice dans le mélange toluène-éther diéthylique (25:1,v/v) et 1% de triéthylamine . Cette chromatographie permet de séparer les produits suivants :

Composé 15 : sirop (1,37 g, 63 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 27° (c,1,14, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,12 (3H,s,O-Me), 3,72 (1H,H-2,J_{12} 2Hz, J_{2-3} 4Hz), 4,15 (1H,m,H-3), 4,95(1H,d,H-1,J_{1-2} 2Hz), 7,2 (18H,m, H aromatiques), 7,6 (2H,m,H aromatiques en ortho du sélénium) . Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{34}H_{36}O_5Se$: C, 67,65; H, 6,01. Trouvé : C, 67,60; H, 5,80.

Composé 17 : cristallise dans le mélange éther diéthylique-hexane (585 mg, 27 %), p.f. 63-64° C, $\{\alpha\}_D^{20}$ + 28° (c, 0,92, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,18 (1H,q, H-2, J_{1-2} 9Hz, J_{2-3} 11 Hz), 3,39 (3H,s,O-Me), 4,18 (1H,d,H-1, J_{1-2} 9Hz), 7,25 (18H,m, H aromatiques), 7,65 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium. Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{34}H_{36}O_5Se$: C, 67,65; H, 6,01. Trouvé : C, 67,68; H, 6,05.

- Ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranoside 16 .-

- Ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranoside 18 .-

Le protocole est identique au précédent sinon que la quantité d'éthanol anhydre utilisée est de 1,05 ml. Après traitement, une colonne de gel de silice dans le mélange toluène-éther diéthylique (40:1,v/v) et 1 % de triéthylamine, livre les deux produits 16 et 18

Composé 16: (1,37 g, 62 %), cristallise dans l'hexane, p.f. 88° C , $\{\alpha\}_D^{20}$ + 37° (c, 1,14, $CDCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CHCl_3$): δ 1,1 (3H,t,CH_3 de OEt),3,68(2H,q,CH_2 de OEt) 4,2 (1H,m,H-3, J_{2-3} 4Hz, $J_{3,4}$ 8Hz), 3,8 (H-2), 5,08 (1H,d,H-1 , J_{1-2} 2Hz), 7,2 (18H,m, H aromatiques), 7,6 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{35}H_{38}O_5Se$: C, 68,06; H, 6,20. Trouvé : C, 68,14; H, 6,28.

Composé 18 : (700 mg, 30 %) est un sirop, $\{\alpha\}_D^{20}$ + 8,5° (c, 1,37, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,18(1H,q,H-2,J_{1-2} 9Hz,J_{2-3} 10Hz)3,87 (1H,

q, H-3, J_{2-3} 10Hz, J_{3-4} 9Hz), 4,35 (1H,d,H-1,J_{1-2} 9Hz), 7,25 (18H,m, H aromatiques), 7,65 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n' a pas été analysé .

Anal. Calc. pour $C_{35}H_{38}O_5Se$: C, 68,06; H, 6,20. Trouvé : C, 68,06; H, 6,39.

CHAPITRE II .-

DÉSÉLÉNATION : SYNTHÈSE DE 2'-DÉSOXY-α-DISACCHARIDES.

- Hydrure de triphényl étain : Ph_3SnH est préparé suivant la méthode de KUIVILA [18].

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-D-arabino-hexopyranose 19 .-

Le séléniure à sélénium axial 7 ou le séléniure à sélénium équatorial 8 (100 mg) est dissous sous argon dans 2 ml de toluène anhydre, on ajoute Ph_3SnH (0,1 ml) et le mélange estporté à reflux pendant deux heures par un bain d'huile préchauffé à 130° C. Après évaporation à sec et chromatographie du sirop obtenu, sur colonne de gel de silice dans le mélange hexane-acétate d'éthyle (2:1,v/v), on récupère le composé 19 que l'on cristallise dans le système éther diéthylique-hexane (70 mg, 95 %), p.f. 99° C, $\{\alpha\}_D^{20}$ + 44° (c 1,02, $CHCl_3$, 2 heures après dissolution), lit. :[19] p.f. 96-97° C.

Anal.Calc. pour $C_{27}H_{30}O_5$: C, 74,63; H, 6,96. Trouvé : C, 74,42; H, 6,71.

- 6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-α-D-arabino-hexopyranosyle)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose 20.-

Sous argon, le disaccharide sélénié 9 (150 mg) est dissous dans 3 ml de toluène anhydre. On injecte alors 0,1 ml de Ph_3SnH et on plonge le ballon dans un bain d'huile préchauffé à 130°, pendant deux heures. Une évaporation à sec donne un sirop (670 mg) que l'on chromatographie sur colonne de gel de silice dans le mélange dichlorométhane-acétone (30:1,v/v) et 1 % de triéthylamine . On récupère ainsi le composé 20 (100 mg, 83 %) sirupeux ,

$\{\alpha\}_D^{20}$ + 13° (c, 1,06, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,35 (2H,t,CH_3), 1,65 (1H,m,H'-2 axial), 2,28 (1H,q, H'-2 équatorial,$J_{2'eq-2'ax}$12,4 Hz, $J_{2'eq-3'}$,4,4Hz, $J_{2'-1'}$,1 Hz), 4,98 (1H,d,H'-1,$J_{1'-2'ax}$3Hz),5,47 (1H,d, H-1, J_{1-2}5Hz), 7,25 (15H,m, H aromatique). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. Pour $C_{39}H_{48}C_{10}$: C, 69,21; H,7,15. Trouvé : C, 69,11; H, 7,04.

- 6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-arabino-hexopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose 23.-

Suivant le même protocole que précédemment, le séléniure 12 (40 mg) est réduit par Ph_3SnH . Après évaporation à sec et chromatographie sur gel de silice du sirop obtenu, on récupère le produit sirupeux 23 (30 mg, 93%), $\{\alpha\}_D^{20}$-35° (c, 1,37, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,35 (12H,t, CH_3), 1,7 (1H,m,H'-2 axial), 2,38 (1H,q,H'-2 équatorial,$J_{2'-3'}$,3,6Hz, $J_{2'eq-2'ax}$12Hz), 4,5 (H'-1), 5,5 (1H,d,H-1, J_{1-2}5Hz), 7,25 (15H,m, H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{39}H_{48}O_{10}$: C, 69,21; H, 7,15. Trouvé : C, 68,95; H, 7,10.

- 3-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-α-D-arabino-hexopyrannosyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 21.-

La réduction de 10 (267mg) par Ph_3SnH, dans le toluène à reflux,nous donne, après purification sur colonne de gel de silice dans le système de solvant hexane-acétate d'éthyle (3:1,v/v) et 1%.de triéthylamine:

Le composé 21 : sirupeux, $\{\alpha\}_D^{20}$+ 46° (c, 1,50,$CHCl_3$), r.m.n. 90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,3 (12H,m,CH_3), 1,7 (1H,m,H'-2 axial), 2,23 (1H,m, H'-2 équatorial), 5,2 (1H,m,H'-1), 5,80 (1H,d,H-1, J_{1-2} 4Hz) , 7,30

(15H,m, H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{39}H_{48}O_{10}$: C, 69,21; H, 7,15. Trouvé : C, 69,04; H, 7,06.

- 3-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-arabino-hexopyranosyle)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose 24.-

Selon le protocole expérimental précédent, le séléniure 13 (12 mg) est dissous dans le toluène et réduit par Ph_3SnH. Une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le mélange hexane-acétate d'éthyle (4:1,v/v) et 1 % de triéthylamine nous livre le produit 24 (10 mg, 95 %) sirop, $\{\alpha\}_D^{20}$ -4° (c, 0,50, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,3(12H,m,CH_3), 1,6 (1H,m,H'-2 axial), 2,2 (1H,m,H'-2 équatorial), 5,85 (1H,d,H-1,J_{1-2} 4Hz), 7,3(15H,m,H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé . Nous disposions d'une trop faible quantité de produit pour faire réaliser une analyse élémentaire .

- Benzyl-2-acétamido-3,6-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-α-D-arabino-hexopyranosyle)-2-désoxy-α-D-glucopyransoide 22.-

Le composé 11 (240 mg) est dissous dans 3 ml de toluène sec. Sa réduction par Ph_3SnH dure 3 heures à reflux. Une évaporation à sec, suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le mélange dichlorométhane-acétone (12:1,v/v) et 1% de triéthylamine nous donne :

Composé 22 : cristallisé dans le système acétate d'éthyle-hexane (190 mg, 95 %), p.f. : 144° C, $\{\alpha\}_D^{20}$ + 81° (c 0,99, $CHCl_3$), r.m.n.

(90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,5 (1H,m,H'-2 axial), 1,7 (3H,s,NH-$\underline{CH_3}$), 2,1 (1H,m, H'-2 équatorial), 4,85 (1H,m,H-1), 5,35 (2H,m,H'-1,N-H), 7,25 (30H,m, H aromatiques. Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{56}H_{61}O_{10}N$: C, 74,06; H, 6,77 . Trouvé ; C, 74,22; H, 6,84.

DÉBENZYLATION DES α-2'-DÉSOXY-DISACCHARIDES .

- 6-O-(2-désoxy-α-D-arabino-hexopyrannosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène galactopyranose 25 .-

Après dissolution dans 0,5 ml d'acétate d'éthyle, le produit 20 (50 mg) est soumis à l'hydrogénation en présence de palladium sur charbon, pendant 1 heure sous atmosphère d'hydrogène. La solution est filtrée sur verre fritté qu'on lave avec du méthanol . Après évaporation à sec, une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le mélange dichloro-méthane-méthanol (10:1,v/v) et de 1 ‰ de triéthylamine, nous donne ensuite une mousse :

Composé 25 : (30 mg, 98 %), $\{\alpha\}_D^{20}$+ 8° (c,1,8, $CHCl_3$). Lit.[17e]: $\{\alpha\}_D^{20}$+ 2° (c, 2,5, $CHCl_3$). Le spectre de r.m.n. est en accord avec la structure .

- 6-O-(2-désoxy-β-D-arabino-hexopyrannosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène galactopyranose 27 .-

Suivant le protocole précédent, le produit 23 (28 mg) est débenzylé par hydrogénation catalytique . Après chromatographie sur gel de

de silice, on récupère le composé $\underset{\sim}{27}$ qui cristallise dans l'éther diisopropylique (15 mg, 90 %), p.f. 110-113° C , $\{\alpha\}_D^{20}$ -65° (c, 0,7, $CHCl_3$); lit.[17e] p.f. 112-113° C, $\{\alpha\}_D^{20}$ -77° (c, 4,0, $CHCl_3$). Le spectre de r.m.n. est en accord avec la structure .

- 3-O-(2-désoxy-α-D-arabino-hexopyranosyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène glucofuranose $\underset{\sim}{26}$.-

L'hydrogénation catalytique de $\underset{\sim}{21}$ (30 mg) suivant le protocole précédent, nous donne le composé $\underset{\sim}{26}$ qui cristallise dans l'éther (13 mg, 75 %), p.f. 100° ; lit.[17k]: p.f. 99-101° C. Le spectre de r.m.n. est en accord avec la structure .

CHAPITRE III .-

OXYDATION-ÉLIMINATION .

B-OXYDATION-ÉLIMINATION DES β-GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

- Méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylsélénoxide-β-D-glucopyranoside 28.- (Les séléniures sont oxydés selon la méthode de PETRZILKA [21]) :

Le séléniure 17 (156 mg) est dissous dans du méthanol sous agitation magnétique, puis on ajoute de l'eau jusqu'à turbidité de la solution. Du métaperiodate de sodium (83 mg, 1,5 eq.) et du bicarbonate de sodium (23 mg, 1,1 eq.) sont introduits dans la solution méthanolique. On peut suivre la formation du sélénoxide en c.c.m. dans le système de solvants dichlorométhane-acétone (5:1,v/v). Un précipité blanc se forme et l'agitation est maintenue 2 heures . Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le produit est extrait avec du dichlorométhane. La solution organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée . Le sélénoxide 28 , sirupeux récupéré (155 mg, 96 %) est instable et jaunit rapidement. Il est engagé directement dans la réaction d'élimination .

- Méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-β-D-erythro-hex-2-enopyranoside 29 .-

Le sélénoxide 28 (280 mg) , partiellement décomposé, est dissous dans du toluène anhydre (4 ml) et de la diisopropylamine (0,35 ml). Le mélange est chauffé à 80° C, au bain d'huile pendant 1 heure 30 jusqu'à disparition du sélénoxide contrôlée en c.c.m. .

Après évaporation à sec, on purifie le sirop obtenu par chromatographie sur gel de silice dans le système hexane-acétate d'éthyle

(5:1,v/v) et 1 %de triéthylamine .

Le composé insaturé 29 (186 mg, 90 %) est sirupeux, $\{\alpha\}_D^{20}$ + 54° (c 1,10, $CHCl_3$); r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,42 (3H,s, OMe), 3,68 (2H,d, H-6,6'), 4,1 (2H,m, H-3,H-4), 4,86 (1H,d, H-1, J_{1-2}2Hz), 5,14 (1H,d,H-2, J_{1-2}2Hz), 7,25 (15H,m, H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{28}H_{30}O_5$: C, 75,31; H, 6,77. Trouvé : C, 75,25; H, 6,63.

OXYDATION-ÉLIMINATION DES α-GLYCOSIDES SÉLÉNIÉS .

1.-SYNTHÈSE D'ORHTOESTERS SIMPLES .

- Méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylsélénoxide-α-D-mannopyranoside 30.-

On oxyde le séléniure 15 (185 mg) par la méthode habituelle. Après traitement, le sélénoxide 30 sirupeux est purifié sur colonne de gel de silice dans le mélange dichlorométhane-acétone (5:1,v/v) qui permet d'obtenir le composé 30 (185 mg, 95 %).

Les deux diastéréoisomères n'ont pas été séparés et leur pouvoir rotatoire n'a pas été mesuré. Leur spectre de r.m.n. est complexe, et n'a pas été analysé.

Anal.Calc. pour $C_{34}H_{36}O_6Se$: C, 65,90; H, 5,85. Trouvé : C, 65,87; H, 6,05.

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-D-arabino-hexono-1,5-lactone 31 .-

Le sélénoxide 30 (68 mg) est dissous dans 5 ml de toluène anhydre. Au reflux pendant 1 heure 30, le composé de départ est entièrement

consommé. La solution est évaporée à sec et le sirop obtenu est chromatographié sur gel de silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (2:1,v:V).

La lactone 31 (20 mg, 42 %) cristallise dans l'éthanol , p.f. 84° C; lit.[26] : p.f. 83° C. Le spectre de r.m.n. est en accord avec la structure.

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-1,1-di-O-méthyl-D-arabino-hexopyranosylidène 32 .-

Le sélénoxide 30 (85 mg) dissous dans 5 ml de toluène anhydre et 0,2 ml de méthanol anhydre , est chauffé au bain d'huile à 130° C pendant 2 heures sous argon .

La c.c.m. indique que le produit de départ est entièrement consommé. Après évaporation à sec, une chromatographie sur gel de silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (4:1,v/v), et 1 % de triéthylamine permet d'isoler un sirop:

Composé 32 : (35 mg, 53 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ +43° (c, 1,64, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,68 (1H,q, H-2 axial, $J_{2ax-2eq.}$ 12,5 Hz, J_{2ax-3} 10 Hz), 2,48 (1H,q, H-2 équatorial, $J_{2ax-2eq.}$ 12,5 Hz, $J_{2eq.-3}$ 5Hz), 3,17 (3H,s,O-Me axial), 3,32 (3H,s,O-Me équatorial), 7,28 (15H,m,H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{29}H_{34}O_6$: C, 72,78; H, 7,16. Trouvé : C, 72,68; H, 7,20.

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-1-O-ethyl-1-O-méthyl-1 (R)-D-arabino-hexopyranosylidène 33 .-

Le sélénoxide 30 (128 mg) est dissous dans 3 ml de toluène et 0,25 ml d'éthanol anhydre. Un reflux de 4 heures suivi du traitement habituel et d'une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (8:1,v/v) et 1 % de triéthylamine donne le composé sirupeux 33 (51 mg, 50 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 39° (c, 0,92, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,27 (3H,t, O-CH_2-$\underline{CH_3}$), 1,69 (1H,q,H-2 axial, $J_{2eq.-2ax}$ 12,5 Hz, J_{2ax-3} 10 Hz), 2,50 (1H,q,H-2 équatorial, $J_{2eq.-2ax}$ 12,5 Hz, $J_{2eq.-3}$ 5,2 Hz), 3,32 (3H,s, O-Me équatorial), 3,5 (q, O-$\underline{CH_2}$-CH_3), 7,25 (15H, ,m, H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{30}H_{36}O_6$: C, 73,14; H, 7,36. Trouvé : C, 72,86; H, 7,44.

- Ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylsélénoxide-α-D-mannopyranoside 34.-

On oxyde le séléniure 16 (300 mg) par la méthode habituelle. Le traitement permet d'isoler le sélénoxide 34 (300 mg, 98 %).

Anal.Calc. pour $C_{35}H_{38}O_6Se$: C, 66,34; H, 6,04. Trouvé : C, 66,24; H, 6,18.

Comme pour le cas du composé 30, les sélénoxides diastéréoisomères n'ont pas été séparés et leur pouvoir rotatoire n'a pas été mesuré. Leur spectre de r.m.n. n'a pas été analysé .

- 3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-1-O-éthyl-1-O-méthyl-1 (S) D-arabino hexapyranosylidène : 35.-

Le sélénoxide 34 (196 mg) est dissous dans 2,5 ml de pentyl vinyl éther, 0,1 ml de diisopropylamine et 0,12 ml de méthanol. Leballon contenant cette solution est placé dans un bain d'huile à 150° C pendant 9 heures . Une évaporation à sec puis une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le système toluène-éther diéthylique (15:1,v/v) et 1%.de triéthylamine permet d'isoler le composé 35 (67 mg, 44 %), $\{\alpha\}_D^{20}$+ 37° (c 0,78, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,25 (3H,t,O-CH_2-$\underline{CH_3}$), 1,70 (1H,q,H-2 axial, J_{2ax-3} 11 Hz, $J_{2ax-2eq.}$ 12 Hz), 2,50 (1H,q, H-2 équatorial, $J_{2ax-2eq.}$ 12Hz, $J_{2eq.-3}$ 5Hz), 3,17 (3H,s,O-Me axial), 3,60 (q,O-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_3}$), 7,25 (15H,m,H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé.

Anal.Calc. pour $C_{30}H_{36}O_6$: C, 73,14; H, 7,36. Trouvé : C, 73,10; H, 7,28.

- Pentyl vinyl éther Préparé par la méthode de WATANABE et CONLON [31].

Dans un ballon , du pentanol (75 ml) et de l'éthyl vinyl éther (275 ml) tous les deux distillés sur sodium, sont mélangés en présence de 4,45 g d'acétate mercurique. Le reflux est maintenu 20 heures, la solution est refroidie à 20° C. La réaction est stoppée en ajoutant quelques grains de carbonate de potassium anhydre . Une première distilaltion du mélange permet de récupérer la fraction de vapeur passant entre 90° C et 125 ° C. Après destruction des alcools en excès, par addition de sodium, une deuxième distilaltion est effectuée . On récupère ainsi le pentyl vinyl éther, qui bout à 116-118° C.

- Méthyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-glucopyranoside 36.-

Le séléniure 15 (110 mg) est dissous dans 3 ml de toluène anhydre . Après avoir ajouté de l'acide métachloroperbenzoïque (60 mg), le mélange est agité magnétiquement à température ordinaire . L'oxydation du séléniure est vérifiée en c.c.m. dans le solvant dichlorométhane-acétone (5:1,v/v). Après avoir ajouté de l'éthanol (0,5 ml), on porte la solution au bain d'huile à 140° C pendant 3 heures . Le sélénoxide 30 est consommé, mais l'orthoester attendu ne s'est pas formé. Après traitement et chromatographie sur gel de silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (10:1,v/v), le composé 36 récupéré est recristallisé dans l'hexane (65 mg, 60 %), p.f. 62-63°, $\{\alpha\}_D^{20}$ -7° (c 0,8, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,30 (H-2, J_{1-2} 3Hz), 3,31 (s,O-Me), 4,0 (1H,q,H-3, J_{2-3} 11 Hz, J_{3-4} 9Hz), 4,87 (H-1, J_{1-2} 3Hz), 7,2 (18H,m, H aromatiques), 7,55 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{34}H_{36}O_5Se$: C, 67,65; H, 6,01. Trouvé : C, 67,63; H, 6,01.

2.- SYNTHÈSE DES ORTHOESTERS COMPLEXES .

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranoside 38 .-

Le 4,6-benzylidène 37 (9,7 g) est dissous dans 120 ml d'une solution d'acide acétique à 60 % dans l'eau. Le mélange est agité pendant 2 heures, au bain d'huile à 100° C, puis l'acide acétique et l'eau sont évaporés sous pression réduite. Le résidu pâteux est dissous dans de l'acétate d'éthyle et conduit au diol 38 cristallin par addition d'éther de pétrole. Les cristaux sont filtrés et essorés .

Composé 38 : (6,35 g, 81 %), p.f. 76-77°, lit.[32] p.f. 79-80° C.

Une petite quantité du produit acétylé en position 6 a également été isolée (10 %) .

- Méthyl-6-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranoside 39.-

Le diol 38 (1 g) est dissous dans de la pyridine sèche (1 ml) et du dichlorométhane anhydre (5 ml). La réaction avec le cyanure de benzoyle (525 mg) est laissée 5 heures à température ambiante et sous agitation magnétique. Après la méthanolyse de l'excès de cyanure de benzoyle pendant 2 heures sous la hotte, la solution est évaporée à sec. Une chromatographie sur gel de silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (5:1,v/v) permet de récupérer le composé 39 qui cristallise dans le mélange éther diéthylique-hexane (1,27g, 90 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 25° (c 1,46, $CHCl_3$), p.f. 80° C; lit.[34] : $\{\alpha\}_D^{20}$ + 22° (c 1,4, $CHCl_3$), p.f. 75-77° C.

- Méthyl-4-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranoside 41[35].-

Le diol 38 (1,1 g) est dissous dans 8 ml de pyridine séche. La réaction avec le chlorure de triphénylméthane (980mg) est laissée une nuit sous agitation magnétique et au bain d'huile à 80° C . Après avoir refroidi la solution, le composé tritylé est acétylé par de l'anhydride acétique (2 ml) pendant une heure sous agitation. La réaction suivie dans le système hexane-acétate d'éthyle (5:1,v/v) est totale dans ces conditions. Il faut effectuer ensuite plusieurs coévaporations avec du toluène et du méthanol pour obtenir un résidu sirupeux qu'on purifie sur colonne de gel de silice dans le solvant

utilisé pour la c.c.m. .

Le composé 40 ainsi isolé est directement engagé vers une réaction de détritylation suivant la méthode de DAX, WEIDMAN et WOLFLEHNER

Le composé 41 est recristallisé dans le mélange acétate d'éthyle-hexane (900 mg, 74 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 10° (c 1,60, $CHCl_3$), p.f. 104-105°C; lit.[35] : $\{\alpha\}_D^{20}$ + 6° (c 1, $CHCl_3$), p.f. 106-107° C.

- Méthyl-6-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 44.-

La glycosyloxyséléniation du glucal benzylé est effectuée comme à l'habitude .

Le glucal benzylé 6 (1,41 g) est dissous dans 2 ml d'acétonitrile. Après avoir ajouté le chlorure de phénylsélényle (973 mg), le mélange est laissé 5 minutes à 0° C, sous argon .

Ensuite, une solution du composé 39 (1,08 g) et de collidine (0,67 ml) dissous dans 1,5 ml d'acétonitrile est injectée à 0° C à la première. La réaction est laissée 2 jours à 20° C sous agitation magnétique. Le traitement habituel nous livre un sirop qu'on purifie par une chromatographie sur gel de silice dans le mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (200,1,v/v) et 1%.de triéthylamine .

Le mélange des isomères séléniés 44 et 45 est obtenu avec 75% de rendement (1,78 g, α+ β), et seulement une fraction de l'isomère α 44 a pu être isolée pure sous forme de sirop .

Composé 44 : $\{\alpha\}_D^{20}$ + 41° (c 2,16, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,30 (3H,s,OMe), 3,85 (H'-2), 6,62 (1H,d,H'-1, $J_{1'-2'}$,2,5Hz), 7,2 (35H,m, Haromatiques), 8,0 (2H,m, H aromatiques en ortho du carbonyle , du benzoyle). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{61}H_{66}O_{11}Se$: C, 69,77; H, 5,95. Trouvé : C, 69,87; H, 5,98.

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénysélénoα-D-mannopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 46.-

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 47 .-

Le mélange des deux disaccharides 44 et 45 (1,42 g)est dissous dans du méthanol anhydre . Après avoir ajouté 5 ml d'une solution molaire de méthylate de sodium dans du méthanol anhydre, le mélange est laissé une nuit sous agitation magnétique à 20° C. La solution méthanolique est ensuite neutralisée avec de la résine acide (amberlite IR 120), filtrée sur verre fritté, évaporée à sec. Les deux isomères α et β se séparent sur une colonne de gel de silice dans le mélange de solvant dichlorométhane-acétate d'éthyle (15:1,v/v) .

Le composé 46 est un sirop (1,o41 g, 81 %), $\{\alpha\}_D^{20}$+ 33° (c 1,20, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,0 (1H,OH), 3,31 (3H,s,O-Me), 5,70 (1H,d,H'-1, $J_{1'-2'}$,2,5Hz), 7,25 (30H,m, H aromatiques). Le reste du spectre n' a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{10}Se$: C, 68,56; H, 6,18. Trouvé : C, 68,46; H, 6,45.

Le composé 47 est sirupeux (127 mg, 13,5 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 6° (c 1,40, $CHCl_3$), le spectre de r.m.n. est en accord avec la structure .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{10}Se$: C, 68,56; H, 6,18. Trouvé : C, 68,50; H, 6,25.

Sur deux étapes , le produit 46 est obtenu avec 62 % de rendement et 47 avec 10 % de rendement .

-Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylsélénoxide-α-D-mannopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 48.-

Le séléniure 46 (607 mg) est oxydé suivant la méthode habituelle par le métaperiodate de sodium . Après traitement et chromatographie sur colonne de gel de silice dans le mélange acétate d'éthyle-hexane (5:1,v/v) , on récupère les deux sélénoxides 48 , isomères (550 mg, 89 %), Le spectre de r.m.n. du mélange est complexe et n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{11}Se + H_2O$: C, 66,18; H, 6,17. Trouvé : C, 66,24; H, 5,88.

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-1 (R)-D-arabino-hexopyranosylidène)-α-D-glucopyranoside 49.-

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4 -O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 50 .-

Le sélénoxide 48 (1,17 g) est mis en suspension dans 15 ml de pentyl vinyl éther et 3,4 ml de diisopropylamine. Le mélange est chauffé dans un bain d'huile à 130° C pendant 2 heures . Après évaporation à sec et chromatographie sur colonne de gel de silice dans le système dichlorométhane-acétate d'éthyle (60:1,v/v) et 1 % de triéthylamine, les produits 49 et 50 sont caractérisés .

Composé 49 : (590 mg, 61,5 %) est un sirop , $\{\alpha\}_D^{20}$+ 47° (c 1,23, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,78 (1H,q,H'-2axial, $J_{2eq.-2ax}$12,5 Hz, J_{2ax-3}10Hz), 2,42 (1H,q,H'-2 équatorial, J_{2eq-ax}12,5 Hz, $J_{2eq.-3}$5Hz), 3,33 (3H;s,OCH_3), 3,95 (H'-3), 7,25 (25H,m, H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{48}H_{52}O_{10}$: C, 73,07; H, 6;64. Trouvé : C, 73,16; H, 6;59.

Composé 50 : sirop (224 mg, 19,5 %), $\{\alpha\}_D^{20}$-5° (c 0,90, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,47 (q,H'-2, $J_{1'-2'}$ 3Hz, $J_{2'-3'}$9,5Hz), 4,60 (H'-1), 7,25 (30H, m, H aromatiques), 7,65 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{10}Se$: C, 68,56; H, 6,18. Trouvé : C, 68,85; H, 6,13.

- Méthyl-4-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 51 .-

- Methyl-4-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 52 .-

Le glucal benzylé 6 (1,64 g) est dissous dans 3 ml d'acétonitrile et le chlorure de phénylsélényle (1,13 g) est ajouté à 0° C. L'agitation est maintenue 5 minutes . Une solution du composé 41 (1,09 g), de collidine (0,76 ml) dans 1,7 ml d'acétonitrile est injectée à la première. Le mélange est laissé deux jours à 20° C. Le traitement habituel suivi d'une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le système dichlorométhane-acétate d'éthyle (60:1,v/v) et 1 ‰de triéthylamine, nous donne les deux produits :

Composé 51 : sirop (2,10 g, 80 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 41° (c 0,9, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,82 (3H,s, O-C(=O)-CH_3), 3,27 (3H, s, O-Me), 7,25(28H,m, H aromatiques), 7,60 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{56}H_{60}O_{11}Se$: C, 68,07; H, 6,12. Trouvé : C, 68,15; H, 6,09.

Composé 52 : mousse (185 mg, 7 %), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 5° (c 0,84, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$): δ 1,82 (3H,s,O-C(=O)-CH_3), 3,13 (1H, q, H'-2,$J_{1'-2'}$,9Hz, $J_{2'-3'}$,10Hz), 3,35 (3H,s,O-Me), 4,35 (1H,d,H'-1,$J_{1'-2'}$,9Hz), 7,25 (28H,m, H aromatiques), 7,65 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal. Calc. pour $C_{56}H_{60}O_{11}Se$: C, 68,07; H, 6,12. Trouvé : C, 68,24; H, 6,12.

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-mannopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 53 .-

Le séléniure 51 (1,254 g) est dissous dans 100 ml

de méthanol anhydre. Une solution de 5 ml de méthylate de sodium molaire dans le méthanol anhydre est ajoutée. L'agitation magnétique est laissée une nuit à 20° C. Le mélange est neutralisé par de la résine acide (Amberlite IR 120), filtré, évaporé à sec . Une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le solvant dichlorométhane-acétate d'éthyle (30:1,v/v) permet d'obtenir le composé 53 qu'on recristallise dans le mélange acétate d'éthyle-hexane (1,137 mg, 95 %) , p.f. 90-92°C, $\{\alpha\}_D^{20}$ +40°, (C,0,80, $CHCl_3$), r.m.n. (90 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,78 (1H,OH), 3,21 (3H,s,O-Me), 5,02 (1H,d,H'-1, $J_{1'-2'}$ 1,5 Hz), 7,20 (28H,m, H aromatiques), 7,5 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{10}Se$: C, 68,56; H, 6,18. Trouvé : C, 68,31; H, 6,45.

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-xide-α-D-mannopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 54 .-

L'oxydation du séléniure 53 (1,03 g) par le métapériodate de sodium est habituelle. Le mélange des deux sélénoxides obtenus après traitement est séparé par cristallisation dans le système méthanol-eau. Le poids total de produit isolé est de 956 mg, 95 %. L'isomère cristallin 54 , p.f. 155-156° C (décomposition), $\{\alpha\}_D^{20}$ + 13° (c 1,38, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$); δ 3,21 (3H,s,O-Me), 3,5 (OH), 5,37 (1H,d,H'-1, $J_{1'-2'}$ 1,5Hz), 7,2 (28H,m, H aromatiques), 7,6 (2H,m, H aromatiques en ortho du sélénium . Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{11}Se + 1\ H_2O$: C, 66,18; H, 6,17. Trouvé : C, 65,75; H, 6,15.

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-1 (S)-D-arabino-hexopyranosylidène)-α-D-glucopyranoside 55.-

- Méthyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-désoxy-2-phénylséléno-α-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranoside 56.-

Une suspension du sélénoxide 54 (685 mg) dans du pentyl vinyl éther 10 ml et de la diisopropyamine (2 ml) est chauffé au bain d'huile à 130 ° pendant 3 heures. Une évaporation à sec, puis une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le système dichlorométhane-acétate d'éthyle (50:1,v/v) et 1%.de triéthylamine , permet de récupérer trois produits:

Composé 55 : sirop (252 mg, 45 %), $\{\alpha\}_D^{20}$+ 9° (c,1,06, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 1,65 ($_1H$,q,H'-2 axial, $J_{2'ax-2'eq.}$ 12Hz, $J_{2'ax-3'}$,11Hz), 2,55 (1H,q,H'-2 équatorial, $J_{2'_{ax}-2eq.}$ 12Hz,$J_{2'eq-3'}$,4,5 Hz), 3,28 (3H,s,O-Me), 7,25 (25H,m,H aromatiques). Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{48}H_{52}O_{10}$: C, 73,07; H, 6,64.
Trouvé : C, 72,90; H, 6,66.

Composé 49 : (92 mg, 16 %).

Composé 56 : sirop (30 mg, 5 %), $\{\alpha\}_D^{20}$-7°(c,1,03, $CHCl_3$), r.m.n. (90MHz, $CDCl_3$) : δ 3,47 (H'-2,$J_{2'-3'}$,9Hz, $J_{2'-1'}$,4Hz), 4,55 (H'-1, $J_{1'-2'}$,4Hz), 7,15 (28H,m, H aromatiques), 7,7 (2H,m,H aromatiques en ortho du sélénium. Le reste du spectre n'a pas été analysé .

Anal.Calc. pour $C_{54}H_{58}O_{10}Se$: C, 68,56; H, 6,18.
Trouvé : C, 68,76; H, 6,04.

- Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6- O-(3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-1(R)-D-arabino-hexopyranosylidène)-α-D-glucopyranoside 57 .-

L'orthoester 49 (53 mg) est dissous dans 5 ml de diméthoxy éthane anhydre. De l'ammoniaque liquide (30 ml distillée sur sodium est condensée dans le même ballon à -70° C. Sous agitation magnétique, dusodium est ajouté par petite quantité dans la solution d'ammoniaque, jusqu'à ce que la couleur bleue persiste au moins 2 heures, en faisant remonter la température à -20° C. Le mélange est refroidi à -70° C et des grains de chlorure d'ammonium sont introduit lentement dans le ballon, jusqu'à ce que la solution reste blanche, puis l'ammoniaque est évaporée à 20° C.

L'acétylation du produit est effectuée en ajoutant un gros excès de pyridine et d'anhydride acétique. La réaction est laissée une nuit à 20° C sous agitation magnétique, puis neutralisée avec du méthanol pendant 3 heures. Après évaporation à sec, le produit est dissous par du toluène. La phase organique est lavée à l'eau saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée . Une chromatographie sur colonne de gel de silice dans le mélange hexane-acétate d'éthyle (1:1,v/v) et 1 %de triéthylamine permet de récupérer le produit 57 (30 mg, 81 %), qu'on recristallise dans le système éther diisopropylique-éther de pétrole, p.f. 78-80° C, $\{\alpha\}_D^{20}$+ 107° (c 1,00, $CHCl_3$), r.m.n. (400 MHz, benzène): δ 1,55-1,68 (15H,m, OAc), 1,89 (1H,t,H'-2 axial,(J_{2-3})'12,0Hz,($J_{2ax-2eq}$)'12,6 Hz), 2,49 (1H,q,H'-2 équatorial,($J_{2\ eq-2\ ax}$)12,6Hz,($J_{2\ eq-3}$)5,6 Hz), 2,93 (3H, s, O-Me), 3,54 (1H,q,H-6, J_{6-5}5,0Hz, $J_{6-6'}$,10,0Hz), 3,62 (2H,m,H-6',(H-5)' $J_{6'-6}$10,0Hz,$J_{6'-5}$10Hz), 3,82 (1H,m,H-5,$J_{5-6'}$,5,0Hz, J_{5-6}10,0Hz, J_{5-4}10,0Hz), 4,01 (1H,q(H-6')' ,($J_{6'-6}$)' 12,2Hz, ($J_{6'-5}$)'2,0 Hz), 4,28(1H,q, (H-6')', ($J_{6-6'}$)'12,2Hz, (J_{6-5})' 5,0Hz), 4,32 (1H,t,H-4,J_{4-3}10,0Hz, J_{4-5}10,0Hz), 4,87 (1H,d,H-1,J_{1-2}3,5Hz), 5,01 (1H,q,H-2,J_{2-1}3,5Hz, J_{2-3}10,0Hz), 5,18

(1H,t,H-3,J_{3-2}10,0Hz,J_{3-4}10,0Hz), 5,44 (1H,m,H -3)', (J_{3-2ax})' 12,0Hz, (J_{3-4})' 9,5 Hz, ($J_{3-2eq.}$)' 5,4Hz), 5,90 (1H,t,H'-4, (J_{4-3})' 9,5 Hz, (J_{4-5})' 9,5Hz).

Anal.Calc. pour $C_{23}H_{32}O_{15}$: C, 50;36; H, 5,88.

Trouvé : C, 50,29; H, 6,15.

- Méthyl-2,3-di-O-acétyl-4,6- O-(3,4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-1(S)-D-arabino-hexopryranosylidène)-α-D-glucopyranoside 58.-

L'orthoester 55 (90 mg) est débenzylé et acétylé suivant le protocole précédent .

Le composé 58 : (52 mg, 83 %) cristallise dans l'éther diisopropylique, p.f. 156° C, $\{\alpha\}_D^{20}$ + 66° (c 1,00, $CHCl_3$), r.m.n. (400 MHz, benzène): δ 1,60 (9H,OAc), 1,73 (3H,s,O-Ac), 1,86 (1H,t,H -2)' axial,($J_{2\ eq-2\ ax}$)' 12,2 Hz,($J_{2\ ax-3}$)'12Hz), 1,90 (3H,s,OAc), 2,50 (1H,q,H -2)' équatorial, ($J_{2\ eq-2\ ax}$)'12,2 Hz,($J_{2\ eq-3}$)'5,4Hz), 2,93 (3H,s,O-Me), 3,37(1H,q,H-6,$J_{6-6'}$ 10,0Hz, J_{6-5}7,4 Hz), 3,61 (1H,t,H-4,J_{4-5}10,0Hz, J_{4-3}10,0Hz), 4,09 (1H,q, H -6)',($J_{6-6'}$)'12,0Hz,($J_{6\ -5}$)' 1,7Hz),4,23 (1H,q,H -6)',($J_{6'-6}$)'12,0Hz,($J_{6'-5}$)' 4,8Hz), 4,26 (1H,q,H-6',$J_{6'-6}$10,0Hz, $J_{6'-5}$7,4Hz), 4,29 (1H,m,H -5)',(J_{5-6})' 1,7 Hz,($J_{5-6'}$)' 4,8Hz, (J_{5-4})' 10,0Hz), 4,38 (1H,m, H-5,J_{5-4}10,0Hz,J_{5-6}7,4Hz, $J_{5-6'}$7,4Hz), 4,09 (1H,d,H-1,J_{1-2}3,8Hz), 4,99 (1H,q,H-2,J_{1-2}3,8Hz,J_{2-3}10,0Hz),5,31 (1H,t-H-3,J_{3-2}10,0Hz, J_{3-4}10,0Hz), 5,45 (1H,m,H -3)', (J_{3-2a})' 12,0Hz, (J_{3-2eq})' 5,4 Hz, (J_{3-4})' 10,0 Hz), 5,86 (1H,t,H -4)',(J_{4-5})' 10,0Hz,(J_{4-3})10,0Hz).

Anal.Calc. pour $C_{23}H_{32}O_{15}$: C, 50,36; H, 5,88.

Trouvé : C, 50,04; H, 5,89.

CE TRAVAIL A DONNÉ LIEU AUX

COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS SUIVANTES

1.- G. JAURAND, Jean-Marie BEAU et P. SINAÜ : glycosyloxysélénation of glycals, a new approach to disaccharides, 2nd. European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-II) , Stresa, 21 C (1981).

2.- G. JAURAND, J.-M. BEAU et P. SINAÜ : Glycosyloxyselenation of glycals : a new approach to 2'-deoxy-disaccharides, J.Chem.Soc., Chem.Commun, (1981) 572-573.

3.- G. JAURAND, J.-M. BEAU et P. SINAÜ: Organo selenium chemistry : stereoselective conversion of glycals into anomeric spiro-orthoesters using a glycosyloxyselenation-oxidation-elimination sequence, J.Chem.Soc., Chem.Commun., (1982) sous presse .

RÉFÉRENCES

1. D.L.J. Elive, Tetrahedron, 1978, 34, 1049.
2. H.J. Reich, Accounts, Chem.Res., 12 (1979) 22.
3. A.P. Kosikowski, W.L. Sorgi et M.J. Schmiesing, J.Chem.Soc.Chem.Commun., 477 (1980).
4. D.L.J. Clive, G.J. Chittatu, V. Farina, N.A. Kiel, S.M. Menchen, C.G. Russel, A. Singh, C.K. Wong et N.J. Curtis, J.Am.Chem.Soc., 102 (1980) 4438-4447.
5. F. Arcamone, Lloydia, 40 (1977) 45 et références cirées .
6. S. Umezawa, M.T.P., Int.Rev.Sci.Org.Chem., Ser Two, 7 (1976) 176.
7. D.N. Jones, D. Mundy et R.D. Whitehouse, J.Chem.Soc., Chem.Commun, 1970, 86.
8. Glucal acétylé : Laboratoire Pfanstiehl, Waukegan, Illinois , U.S.A.
9. Anomeric effect origin and consequences, W.A. Szarek and D. Horton, A.C.S. Symposium Series, 87 21 Mai, 2 Juin 1977, Montréal, Canada .
10. O.Th. Schmidt, Methods Carbohydr.Chem., 1963, II, 318.
11. I.D. Blackburne , P.M. Fredericks et R.D. Guthrie, Aust.J.Chem., 29 (1976) 381.
12. R.U. Lemieux, K.B. Hendricks, R.V. Stick et K. James, J.Am.Chem.Soc., 97 (1975) 4056-4062.
13. S. Hanessian et J. Banoub, Carbohydr.Res., 53 (1977) C 13-C 16.
14. J.-M. Petit, J.-C. Jacquinet et P. Sinaÿ, Carbohydr.Res., 82 (1980)130.
15. G.H. Schmid et D.G. Garratt, Tetrahedron Lett., 46 (1975) 3991.
16. W.D. Ollis, C. Smith, D.E. Wright, Tetrahedron, 35 (1979) 105.
17. a) R.U. Lemieux et S. Levine, Can.J.Chem., 42 (1964) 1473 et références citées

b) R.U. Lemieux et A.R. Morgan, ibid, 43 (1965) 2190 ; O.W.W. Zorbach; c) C. Bhat et K.V. Bhat, Adv.Chem.Ser., 74 (1968) 1; d) W.W. Zabach et K.V. Bhat, Adv.Carbohydr.Chem., 21 (1966) 297; e) S. Honda, K. Kakehi, H? Takai et K. Takiura, Carbohydr.Res., 29 (1973) 477; f) S. Honda, K. Kakehi et K. Takiura, ibid, p. 488; g) K. Heyns, M.T. Lim et J.I. Park, Tetrahedron Lett., (1976) 1477; h) K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita et S. Umezawa, Carbohydr.Res., 54 (1977) 85; i) K. Heyns et M.T. Lim, Tetrahedron Lett., 1978, 891; j) J. Thiem, H. Karl et J. Schwentner, Synthèsis, 1978, 896.; J. Thiem, P. Ossowski et J. Schwentner, Angew.Chem.Int.Ed. Engl., 18 (1979) 222.; k) J. Szymoniak et P. Sinaÿ, Tetrahedron Lett., (1979) 545; l) P.J. Garegg et B. Samuelson, Carbohydr. Res., 92 (1981) 157-159.

18. H.G. Kuivila et O.F. Beumel Jr., J.Am.Chem.Soc., 83 (1961) 1246.
19. J.E. Truelove, A.A. Hussain et H.B. Kostenbauder, J.Pharm.Sci., 69 (2) (1980) 231.
20. A. Toshimitsu, H. Owada, T. Aoai, S. Uemura, M. Okano, J.Chem.Soc., Chem.Commun, (1981) 546 et références citées .
21. P. Petrzilka, Helv.Chem.Acta, 61 (1978) 2286.
22. R.H. De Wolfe, Synthesis (1974) 153-172.
23. B.G. Yasnitski, S.A. Sarkiciant, E.G. Ivaniuk , Zh.Obsch.Khim., 34 (1964) 1940-5.
24. P. Deslongchamps, Tetrahedron, 31 (1975) 2463.
25. P. Deslongchamps, R. Chênevert , R. Taillefer, C. Moreau, J.K. Saunders, Can.J.Chem., 53 (1975) 1601.

26. C. Bernascoin, L. Cottier, G. Descotes et G. Remy, Bull.Soc. Chim, Fr., (1979), II, 332-336.

27. H.J. Reich, S. Wollowitz, J.E. Frend, F. Ehow, D.F. Wendelborn, J.Org.Chem., 43 (1978) 1697.

28. R.D. Clark, C.H. Heathcock, J.Org.Chem., 41 ,8 (1976) 1396.

29. H.J. Reich, J.M. Renga, I.L. Reich, J.Am.Chem.Soc., 97:19 (1975) 5434.

30. P.E. Eaton, G.D. Andrews, E.P. Krebs, A. Kunai, J.Org.Chem., 44 (1979) 2824.

31. W.H. Watanabe, L.E. Conlon, J.Am.Chem.Soc., 79 (1957) 2828-2833.

32. K. Freudenberg et E. Plankenhorn, Chem.Ber., 73 (1940) 621-631.

33. S.A. Abbas et H. Haines, Carbohydr.Res., 39 (1975) 358-363.

34. H.C. JaRrell et W.A. Szarek, Can.J.Chem., 57 (1979) 924-932.

35. K. Dax, W. Wolflehner, H. Weidman, Carbohydr.Res., 65 (1978) 132-138.

36. U.G. Nayak et R.L. Whistler, J.Org.Chem., 34 (1969) 97-100.

37. J.P. Praly et G. Descotes, Tetrahedron Lett., 23 (1982) 849.

38. a) Yoshimura, M. Tamaru, Carbohydr.Res., 72 C 9 (1982) 849.,
b) M. Tamaru, S. Horito, J. Yoshimura, Bull.Chem.Soc., 53 (1980) 3687.
c) J. Yoshimura, S. Horito, J. Hashimoto, Chem.Lett., (1981) , 375.

39. A.K. Ganguly, O.Z. Sarre, D. Greeves, J. Morton, J.Am.Chem.Soc., 95 (1973) 942.

40. K. Block, I. Lundt, C. Pedersen, Carbohydr.Res., 90 (1981) 7-16-

41. K. Uneyama, K. Takano et S. Torii, Tetrahedron Lett., 23 (1982) 1161-1164.

GUY JAURAND

MOTS-CLEFS :

- D-Glucal
- Chlorure de phénylsélénényle
- Glycosyloxysélèniation
- 2-désoxy-α-glycosides
- Elimination de sélénoxides
- Orthoesters interdisaccharidiques .

RÉSUMÉ .

Une nouvelle méthode de glycosylation a été mise au point, en utilisant le sélénium en Chimie des Sucres.

La réaction du chlorure de phénylsélénényle et du glucal benzylé dans l'acétonitrile permet d'obtenir un intermédiaire réactif pour un alcool, en milieu basique . Le produit majoritaire obtenu par la glycosyloxysélèniation est un disaccharide sélénié d'anomérie α.

Le glycoside sélénié est réduit par l'hydrure de triphénylétain et permet l'accès aux 2'-désoxy-α-glycosides (présents dans de nombreux antibiotiques et antitumoraux).

Une réaction d'oxydation-élimination du disaccharide sélénié permet l'accès au motif orthoester interdisaccharidique présent dans les molécules du groupe des orthosomycines .